Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G.-A. Martini

Untersuchungen über den Einfluß von Somatostatin auf Plasma-Cortisol, Insulin, STH, Blutzucker und Lactat beim Menschen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Günter Heywinkel
aus Bielefeld

Marburg/Lahn 1979

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G.-A. Martini

Untersuchungen über den Einfluß von Somatostatin auf Plasma-Cortisol, Insulin, STH, Blutzucker und Lactat beim Menschen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Günter Heywinkel
aus Bielefeld

Marburg/Lahn 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 14.09.1979

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent: Prof. Dr. med. H. Gerdes
Correferent: Priv. Doz. Dr. med. K.-P. Littmann

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
1.1.	Einleitung	1
1.1.1.	Entdeckung, Isolierung, Lokalisation und Physiologie des Somatostatins	1
1.1.2.	Wirkungsmechanismus des Somatostatins	6
1.1.3.	Wirkungen des Somatostatins auf die Hormone des Hypophysenvorderlappens	10
1.1.3.1.	Wirkungen auf das STH	10
1.1.3.2.	Wirkungen auf das TSH	12
1.1.3.3.	Wirkungen auf das Prolaktin und die Gonadotropine	13
1.1.3.4.	Wirkungen auf das ACTH und das Cortisol	15
1.1.4.	Wirkungen des Somatostatins auf die endokrinen Pankreashormone Insulin, Glucagon und den Blutzucker-Spiegel	17
1.1.5.	Wirkungen des Somatostatins auf die gastro-intestinalen Hormone, die von ihnen regulierten Substrate und die exokrine Pankreasfunktion	24

Seite

1.1.6. Wirkungen des Somatostatins außerhalb des endokrinen Systems (ohne exokrine Pankreasfunktion) 28

1.2. Problemstellung 31

2. PROBANDENGRUPPEN 33

2.1. Gruppe I 33

2.2. Gruppe II 35

2.3. Gruppe III 36

2.4. Gruppe IV 36

3. VERSUCHSANORDNUNGEN 37

3.1. Test I 37

3.2. Test II 38

3.3. Test III 39

3.4. Test IV 39

4. LABORUNTERSUCHUNGEN 41

4.1. Cortisol-Bestimmung 43

		Seite
4.2.	Insulin-Bestimmung	50
4.3.	STH-Bestimmung	56
4.4.	Lactat-Bestimmung	61
4.5.	Blutzucker-Bestimmung	65
5.	STATISTISCHE AUSWERTUNG	66
6.	DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE	69
6.1.	Ergebnisse der Gruppe I	71
6.1.0.1.	Blutzucker	71
6.1.0.2.	Plasma-Cortisol	74
6.1.0.3.	Lactat	77
6.1.0.4.	Insulin	79
6.1.1.	Ergebnisse der normoglykämischen Gruppe	
6.1.1.1.	Blutzucker	81
6.1.1.2.	Plasma-Cortisol	83
6.1.1.3.	Lactat	86
6.1.1.1.	Ergebnisse der weiblichen Probanden der normoglykämischen Gruppe	88

		Seite
6.1.1.1.1.	Blutzucker	88
6.1.1.1.2.	Plasma-Cortisol	89
6.1.1.1.3.	Lactat	91
6.1.1.2.	Ergebnisse der männlichen Probanden der normoglykämischen Gruppe	93
6.1.1.2.1.	Blutzucker	93
6.1.1.2.2.	Plasma-Cortisol	96
6.1.1.2.3.	Lactat	99
6.1.2.	Ergebnisse der hyperglykämischen Gruppe	101
6.1.2.1.	Blutzucker	101
6.1.2.2.	Plasma-Cortisol	102
6.1.2.3.	Lactat	104
6.2.	Ergebnisse der Gruppe II	106
6.2.1.	Blutzucker	106
6.2.2.	Plasma-Cortisol	107
6.2.3.	Lactat	109

		Seite
6.3.	Ergebnisse der Gruppe III	111
6.3.1.	Blutzucker	111
6.3.2.	Plasma-Cortisol	113
6.3.3.	Lactat	115
6.4.	Ergebnisse der Gruppe IV	117
6.4.1.	Blutzucker	117
6.4.2.	Plasma-Cortisol	118
6.4.3.	Lactat	119
6.4.4.	STH	120
7.	DISKUSSION	122
7.1.	Wirkungen des Somatostatins auf den Blutzucker-Spiegel	122
7.2.	Wirkungen des Somatostatins auf den Plasma-Cortisol-Spiegel	126
7.3.	Wirkungen des Somatostatins auf den Lactat-Spiegel	129
7.4.	Wirkungen des Somatostatins auf den Insulin-Spiegel	130

		Seite
7.5.	Wirkungen des Somatostatins auf den STH-Spiegel	132
8.	ZUSAMMENFASSUNG	136
9.	LITERATURVERZEICHNIS	139

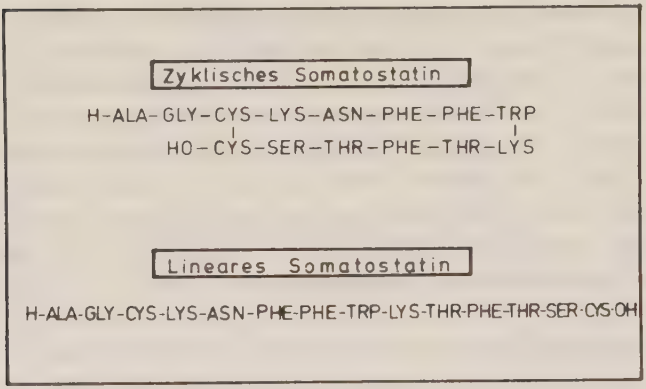
1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1.1. Einleitung

1.1.1. Entdeckung, Isolierung, Lokalisation und Physiologie des Somatostatins

Hypophysenvorderlappenhormone, die über eine periphere endokrine Drüse und den Hypothalamus einen geschlossenen hormonellen Regelkreis bilden (z.B. TRH-TSH-Thyroxin), besitzen nach bisheriger Kenntnis nur ein Hypothalamushormon, das die Freisetzung des HVL-Hormons stimuliert. Diejenigen Hypophysenvorderlappenhormone jedoch, die keinen derartigen geschlossenen Regelkreis über eine periphere endokrine Drüse haben - dazu gehören Prolaktin, Wachstumshormon (STH) und Melanozyten-stimulierendes-Hormon (MSH) - werden hinsichtlich ihrer Synthese und Freisetzung von einem antagonistisch wirksamen Hormonpaar aus dem Hypothalamus reguliert; je einem die Freisetzung stimulierenden (release) Hormon und einem hemmenden (release-inhibiting) Hormon. Bisher sind nur zwei Hypothalamushormone - TRH und GnRH - in ihrer Struktur aufgeklärt worden. 1968 gelang der Nachweis zweier antagonistisch wirksamer Faktoren, die die Wachstumshormonfreisetzung im HVL hemmen bzw. fördern (KRULICH et al. 1968). 1972 konnte BRAZEAU et al. dieses hemmende Hormon in seiner Struktur aufklären. Da die Hauptwirkung des Hormons in der Hemmung des STH zu liegen schien, wurde es Somatostatin (auch: GH-RIH = growth hormone release inhibiting hormone,

SRIF = somatotropin release inhibiting factor) genannt. Chemisch handelt es sich um ein Tetradekapeptid in linearer und zyklischer Form. Dieses Hormon bzw. seine Analoga konnten in der Folgezeit von verschiedenen Arbeitsgruppen synthetisiert werden (BRAZEAU et al. 1974, COY et al. 1973, SARANTAKIS et al. 1973, YAMASHIRO et al. 1973).

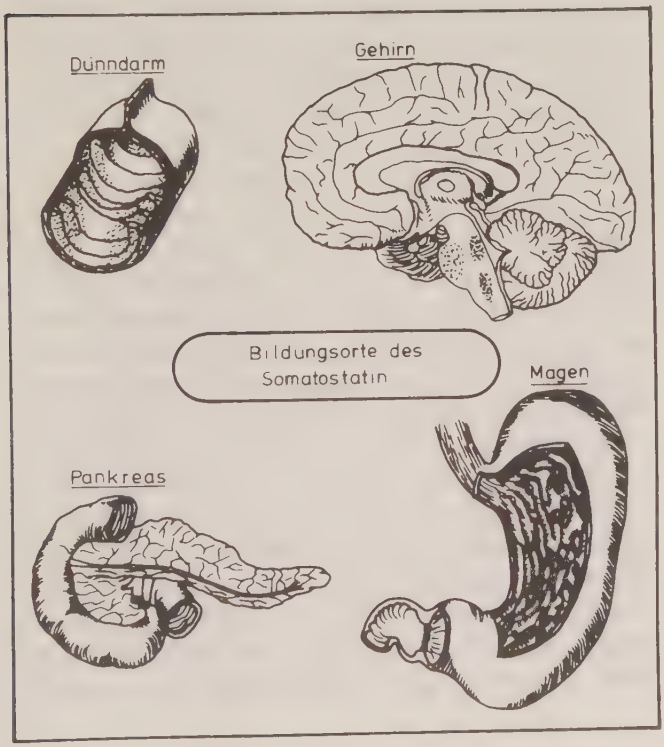


Physiologisch kommt es beim Menschen wahrscheinlich in zyklischer Form vor. Das lineare Somatostatin soll in vitro und in vivo - im Tierversuch und beim Menschen - eine gleichstarke biologische Wirksamkeit besitzen (BRAZEAU et al. 1973, MARTIN et al. 1974, RIVIER et al. 1973, VALE et al. 1973). Andere Autoren beobachteten, daß das zyklische Somatostatin eine stärkere Supprimierung der Insulinspiegel bewirkte als das lineare Somatostatin (LEBLANC et al. 1975). Somatostatin kommt wahrscheinlich

in verschiedenen Molekulargrößen vor. Es wird eine sogenannte "big"- (mit sehr hohem Molekulargewicht) und eine "small"- (mit niedrigem Molekulargewicht) Form angenommen. Im Hypothalamus selbst wurden drei Arten von immunreaktivem Somatostatin gefunden (SCHALLY et al. 1975). Zur immunhistochemischen Identifizierung des Somatostatins in Gewebszellen sind Somatostatin-Antikörper hergestellt worden (HÖKFELT et al. 1975). Für die quantitative Bestimmung des Somatostatins wurde ein Radioimmunoassay (RIA) entwickelt (ARIMURA et al. 1975). KRONHEIM et al. bestimmten 1978 radioimmunologisch die Somatostatin-Konzentration im menschlichen Plasma. Sie gaben Werte von $0{,}274 \pm 0{,}009$ ng/ml (92 % der untersuchten Probanden) und $1{,}0 \pm 0{,}041$ ng/ml (8 % der untersuchten Probanden) an. Weiterhin wurde im Tierversuch die Somatostatin-Konzentration in verschiedenen Regionen des Gefäßsystems untersucht, so konnte in der Pfortader ein Spiegel von $0{,}523 \pm 0{,}076$ ng/ml und in der Vena hepatica von $0{,}290 \pm 0{,}048$ ng/ml radioimmunologisch gemessen werden (BERELOWITZ et al. 1978). Die Autoren führten die geringere Konzentration in der Vena hepatica auf Abbauprozesse in der Leber zurück. Als Bildungsort des Somatostatins war ursprünglich der Nucleus ventromedialis des Hypothalamus angenommen worden (NAKAJAMA et al. 1973). In Tierversuchen führten Läsionen in diesem Bereich zu einer Zunahme der inkretorischen Granula in den STH-produzierenden Zellen des Hypophysenvorderlappens. Inzwischen sind aber auch hohe Somatostatin-Konzentrationen in anderen Bereichen, so der Eminentia medialis,

Nucleus arcuatus Nucleus periventricularis, Hypophysenstiel, Chiasma opticum, vordere Kommissur, praeoptische Region, Mittelhirn, Hirnstamm und Großhirnrinde gefunden worden (ALPERT et al. 1976, BROWNSTEIN et al. 1975, HÖKFELT et al. 1974, PATEL et al. 1975, PELLETIER et al. 1974, PELLETIER et al. 1975). Weiterhin konnte im Tierversuch gezeigt werden, daß durch Denervierung des Hypothalamus - partiell und total - die Somatostatin-Aktivität in dieser Region vermindert wird (BROWNSTEIN et al. 1977). EPELBAUM et al. untersuchten an Ratten 1977 ebenfalls die Auswirkungen der Denervierung bzw. Ausschaltung einzelner Hirnregionen auf den Gehalt an radioimmunologisch bestimmbarem Somatostatin. Die Autoren beobachteten, daß die Somatostatin-Konzentrationen in der Eminentia medialis und in der praeoptischen Region abnahmen. Allerdings war nur die Abnahme in der praeoptischen Region signifikant erniedrigt. Somatostatin konnte auch außerhalb des Zentralnervensystems im Bereich des Gastro-Intestinal-Traktes - insbesondere im Magen, Duodenum, oberen Dünndarm und in den D-Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas - gefunden werden (ARIMURA et al. 1975, CANESE et al. 1977, DUBOIS et al. 1975, PATEL et al. 1975, POLAK et al. 1975). Im Tierversuch konnte 14 Tage nach Schwangerschaftsbeginn an Rattenembryonen mittels RIA Somatostatin im Pankreas nachgewiesen werden. Die Konzentration stieg bis zum Geburtstermin an. Dieses Verhalten konnte auch an explantierten Pankreaten beobachtet werden, so daß vermutet werden kann, daß die Synthese ohne nervalen Einfluß stattfindet (McINTOSH et al. 1977).

Die metabolische Halbwertzeit des Somatostatins beträgt nur 4-5 Minuten (BRAZEAU, GUILLEMIN 1974, REDDING, COY 1974). Einmalig intravenös, intramuskulär oder subcutan verabreichtes Somatostatin ist daher nur kurz wirksam. Somatostatin wurde beim Menschen bisher als Bolus-i.v.-Injektion, Kurzinfusion, Dauerinfusion und als Kombination Bolus-Injektion plus Infusion angewandt. Zur Wirkungsverlängerung wurden Protamin-Komplexe verwandt (BESSER et al. 1974). Auch Gelatinemixturen und Erdnußölmischungen erzielten eine Wirkungsverlängerung.



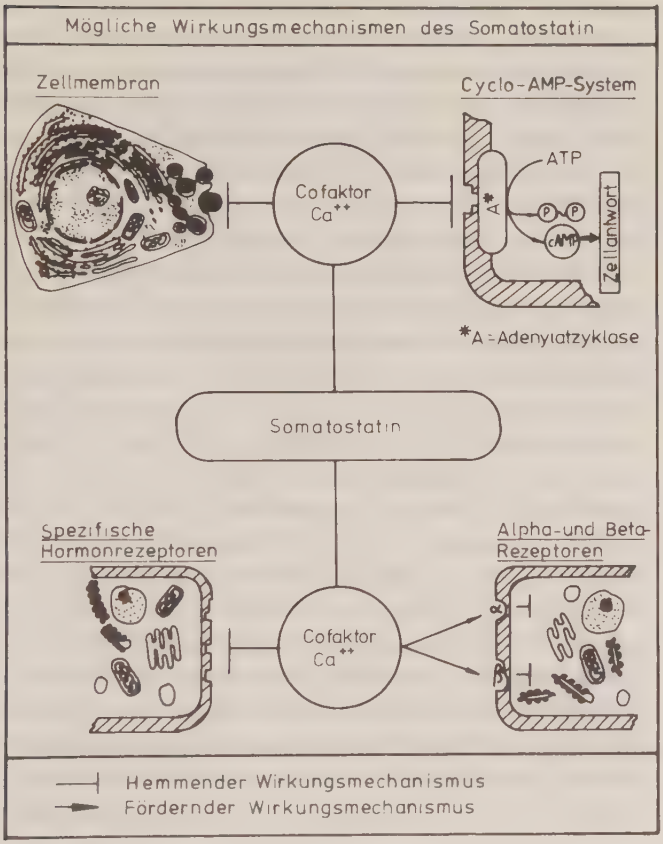
1.1.2. Wirkungsmechanismus des Somatostatins

Über den Wirkungsmechanismus des Somatostatins ist derzeit noch wenig bekannt. An Hypophysenvorderlappenzellen konnte in vitro nachgewiesen werden, daß Somatostatin die Bildung von zyklischem AMP hemmt (BORGEAT et al. 1974). Somatostatin senkt bereits in geringsten Konzentrationen (10^{-7}M) innerhalb von 2 Minuten die cAMP-Aktivität in den Hypophysenvorderlappenzellen signifikant um ca. 50 %. Gleichzeitig wird die durch cAMP stimulierte Wachstumshormon- und TSH-Freisetzung blockiert. Auch die durch Theophyllin und Prostaglandin E 2 hervorgerufene Steigerung der cAMP-Konzentration in der Zelle wird durch Somatostatin gehemmt (SCHATZ et al. 1976, SZABO, FROHMAN 1975). Der Somatostatin-Effekt auf die TRH-induzierte TSH-Freisetzung und die Prolaktin-Freisetzung wird über einen Angriffspunkt entweder an den TRH-Rezeptoren im Sinne einer kompetitiven Hemmung oder distal dieser spezifischen Rezeptoren der TSH- bzw. Prolaktin-freisetzenden Zellen erklärt (HALL et al. 1973). Die Verminderung der Insulin- und Glucagonkonzentration wird von einigen Autoren auf einen direkten Somatostatin-Einfluß an den Inselzellen zurückgeführt (ALBERTI et al. 1973, JOHNSON et al. 1975, WEIR et al. 1974). Weiterhin scheint die Calcium-Konzentration für den Hemmeffekt des Somatostatins sowohl beim Insulin als auch beim Glucagon eine Bedeutung zu besitzen (BASABE et al. 1977, BHATHENA et al. 1976, FUJIMOTO, ENSINCK 1976, SCHATZ et al. 1976, WOLLHEIM et al. 1977).

Es konnte auch umgekehrt gezeigt werden, daß die Calcium-Aufnahme - an Langerhansschen Inseln von Rattenpankreaten - durch Somatostatin gehemmt wird (OLIVER 1976). Als Angriffspunkt des Somatostatins wird - in Hinblick auf die kontrainsulinäre Wirkung - von einigen Autoren auch wiederum das zyklische AMP-System angesehen (EFENDIC et al. 1975, SCHATZ et al. 1976). Diese Autoren weisen dabei auch auf die wichtige Rolle des Calciums hin.
Aufgrund des bei den STH- und Insulin-Spiegeln beobachteten Rebound-Phänomens nach Beendigung der Somatostatin-Zufuhr (COPINSCHI et al. 1974, HALL et al. 1973, MORTIMER et al. 1974) ist auch die Zellmembran als Angriffspunkt genannt worden. Von einigen Autoren wird angenommen, daß die Biosynthese und die Speicherung nicht gehemmt ist, sondern nur der Austritt aus der Zelle (BORGEAT et al. 1974, BRAZEAU et al. 1973, CURRY et al. 1974, PEAKE et al. 1973, SCHOFIELD et al. 1974, VALE et al. 1973). Daß der Austritt aus der Zelle gehemmt ist, konnte STACHURA 1976 an perfundierten Rattenhypophysen deutlich machen. Unter Somatostatin beobachtete der Autor eine Inkretionshemmung von vorher radioaktiv markiertem und gespeichertem STH. Einige Untersucher vertreten die Ansicht, daß zwischen Somatostatin, Glucagon und Insulin ein Regelmechanismus besteht (ORCI, UNGER 1975, SCHATZ et al. 1976). Eine andere Untersuchung zeigte, daß die supprimierende Wirkung des Somatostatins auf die Insulin-Inkretion während einer simultanen Phentolamin-Infusion blockiert war. Aus dieser Beobachtung wurde gefolgert, daß α-adrenerge Mechanismen bei der Supprimierung der Insulin-Inkretion durch Somatostatin eine Rolle

spielen (SMITH et al. 1976). RAPTIS et al. untersuchten 1977 die Wirkungen des Somatostatins unter ß-Stimulation durch Orciprenalin. Sie fanden dabei eine Senkung der Glucagon- und Insulinspiegel. Diese Autoren folgerten aus ihren Untersuchungen, daß über ß-Rezeptoren die hemmende Wirkung des Somatostatins vermittelt werden könnte.
Die Hemmung der Pentagastrin-induzierten Magensäure-Sekretion führen einige Autoren allein bzw. hauptsächlich auf einen direkten inhibitorischen Effekt in den Parietalzellen zurück (ARNOLD et al. 1975, KONTUREK et al. 1976, PHILLIP et al. 1977). Auch die Serum-Gastrin-Hemmung könnte auf einem direkten Mechanismus beruhen. Weiterhin wird für die Suppression der Cholezystokinin-Pankreozymin-induzierten Enzym-Sekretion und für die Hemmung der Gallenblasenkontraktion ein unspezifischer Effekt angenommen (CREUTZFELDT et al. 1975). Eine andere Untersuchung am Gastro-Intestinal-Trakt konnte am Dickdarm - im Tierversuch - den Angriffspunkt des Somatostatins am zyklischen AMP-System wahrscheinlich machen (CARTER et al. 1978). Die Beobachtung so zahlreicher, verschiedenartiger Wirkungen hat zu der Vermutung geführt, daß das Somatostatin einen unspezifischen Angriffspunkt an der Zelle hat. Es greift in die Hormon-Inkretion, die Salzsäure-Sekretion, die Enzym-Sekretion und die Kontraktion glatter Muskelfasern ein. Neben dieser Möglichkeit gibt es auch zahlreiche Hinweise darauf, daß das Somatostatin spezifisch am zyklischen AMP-System angreift. Daneben sind auch α- und ß-Rezeptoren

als Angriffspunkte genannt worden.
Ein Aspekt ist noch besonders hervorzuheben.
Das Somatostatin scheint einen doppelten Effekt zu haben; einmal greift es in die Inkretion von Hormonen und zum anderen am Erfolgsorgan selber ein. Dies ist eine Beobachtung, die bei der Deutung des Wirkungsmechanismus berücksichtigt werden muß.



1.1.3. Wirkungen des Somatostatins auf die Hormone des Hypophysenvorderlappens

1.1.3.1. Wirkungen auf das STH

Die hemmende Wirkung des Somatostatins konnte an perfundierten Rattenhypophysen beobachtet werden (CARLSON et al. 1974). Zusätzlich zu diesem Ergebnis konnte ein anderer Untersucher an perfundierten Rattenhypophysen nachweisen, daß das vorher radioaktiv markierte und gespeicherte STH an seinem Austritt aus der Zelle gehindert wurde (STACHURA 1976). Im Tierexperiment wurde nachgewiesen, daß Somatostatin den STH-Spiegel senkt (BRAZEAU et al. 1973, BRAZEAU et al. 1974, COY et al. 1973, RAITI et al. 1974). Eine Hemmung konnte auch nach Stimulation der STH-Inkretion durch elektrische Reizung des ventromedialen Hypothalamus (MARTIN et al. 1974), Verabreichung eines Hypothalamusextraktes (SZABO, FROHMAN 1975), von L-Arginin (MORTIMER et al. 1974, SILER et al. 1973), von Isoprenalin und Chlorpromazin (KATO et al. 1975), von Morphin (MARTIN et al. 1975), von Prostaglandin E 2 (SZABO, FROHMAN 1975) und von Pentobarbital (BRAZEAU et al. 1974) gesehen werden. Die unter Streßbedingungen im Tierversuch zu beobachtende Abnahme der STH-Inkretion konnte durch vorherige Gabe eines Anti-Somatostatin-Serums vermieden werden (ARIMURA et al. 1976). Sowohl zyklisches als auch lineares Somatostatin senkt die erhöhten Wachstumshormonspiegel bei Akromegalie-Patienten (ALTHOFF et al. 1975, BESSER et al. 1974, HALL et al. 1973, MORTIMER

et al. 1974, PERACCHI et al. 1974, WIEGELMANN et al. 1975, YEN et al. 1974) und wahrscheinlich auch die Basalkonzentration bei Diabetikern (HANSEN et al. 1973). Dagegen werden die basalen Wachstumshormonspiegel bei gesunden Versuchspersonen nicht oder zumindest nicht signifikant gesenkt (SILER et al. 1973). Die Wachstumshormon-Konzentration liegt beim Menschen meist im unteren Meßbereich, deshalb ist die Inkretionsfähigkeit der somatotropen Zellen unter Stimulation geprüft worden. Die Ergebnisse zeigen, daß das Somatostatin den STH-Spiegel nach Insulinhypoglykämie (COPINSCHI et al. 1974, HALL et al. 1973, WIEGELMANN et al. 1975), nach L-Arginin-Infusion (MORTIMER et al. 1974, LEBLANC et al. 1975, SILER et al. 1973), nach L-Dopa (LOVINGER et al. 1974, SILER et al. 1973), nach körperlicher Belastung (HANSEN et al. 1973) und nach Verabreichung von Endotoxin (WAGNER et al. 1975) senkt. Die physiologischen STH-Anstiege nach dem Einschlafen werden durch Somatostatin unterdrückt (CHRISTENSEN et al. 1978, HÖFFKEN et al. 1975, LUCKE et al. 1975, PARKER et al. 1974). Nach Beendigung der Somatostatin-Verabreichung wird ein rasches Rebound-Phänomen mit deutlich höheren Wachstumshormonkonzentrationen als vor der Somatostatin-Gabe beobachtet (ALTHOFF et al. 1976, COPINSCHI et al. 1974, HALL et al. 1973, MORTIMER et al. 1974). Somatostatin senkt wahrscheinlich nicht nur das gesamte immunologisch bestimmbare Wachstumshormon im Plasma, sondern verändert auch das Verhältnis der einzelnen Komponenten des Wachstumshormons zueinander. Am stärksten soll das monomere STH ("small"-Form mit einem Moleku-

largewicht von ca. 20 000), weniger stark dagegen, aber zeitlich mit längerer Wirkung, die "big"-Formen (STH 40 und 80, Molekulargewicht 40 000 bzw. 80 000) und kaum das STH mit einem Molekulargewicht über 100 000 ("big-big-STH") supprimiert werden (BENKER et al. 1975). Dieses Ergebnis deutet darauf hin, daß die biologisch aktive Form - das STH 20 - am stärksten beeinflußt wird.

1.1.3.2. Wirkungen auf das TSH

Anfangs wurde angenommen, daß Somatostatin keinen Einfluß auf die Inkretion des TSH hätte, da die Basal-TSH-Spiegel unter der Somatostatin-Infusion unverändert blieben (COPINSCHI et al. 1974, SILER et al. 1973). Bei gesunden Probanden konnte die TSH-Inkretion unter Stimulation durch exogen zugeführtes TRH signifikant blockiert werden (BOWERS et al. 1974, HALL et al. 1973, SILER et al. 1974). Dieser Effekt ist dosisabhängig. Andere Autoren zeigten im Tierversuch, daß durch passive Immunisierung mit einem Antiserum gegen Somatostatin die basale und TRH-stimulierte TSH-Inkretion gesteigert werden kann (ARIMURA, SCHALLY 1976). Auch an neugeborenen Schafen konnte gezeigt werden, daß die hyperthyreote Phase in der Neugeborenenperiode durch exogen zugeführtes Somatostatin supprimiert werden kann (SACK et al. 1977). Somatostatin blockiert auch in vitro die Frei-

setzung von TSH aus Hypophysenzellkulturen (DROUIN et al. 1976, VALE et al. 1974) und isolierten Rattenhypophysen (BORGEAT et al. 1974). VALE et al. konnten 1974 auch zeigen, daß das Somatostatin die TSH-Inkretion nach Theophyllin-Gabe in vitro und in vivo hemmt. Die unter einer thyreostatischen Behandlung erhöhten TSH-Spiegel bei Hyperthyreose-Patienten werden durch Somatostatin gesenkt (BESSER et al. 1974); ebenso wurde eine Suppression erhöhter TSH-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypothyreose um 30 bis 40 %, zum Teil sogar bis 65 % der Ausgangswerte beschrieben (HÖFFKEN, LUCKE 1975, LEBLANC et al. 1974, LUCKE et al. 1976). Bei einigen Patienten mit primärer Hypothyreose wurde nach Beendigung einer Somatostatin-Kurzinfusion (Infusionsdauer 25 Minuten) während einer TRH-Stimulation ein zweiter TSH-Peak beobachtet (WEEKE et al. 1974).

1.1.3.3. Wirkungen auf das Prolaktin und die Gonadotropine

Die Befunde über die Wirkungen des Somatostatins auf die Prolaktin-Inkretion sind noch uneinheitlich. In Hypophysenzellkulturen läßt sich eine Hemmung der Prolaktin-Inkretion beobachten (DROUIN et al. 1976, VALE et al. 1974). Dieser Hemmeffekt konnte im Tierversuch nicht nachgewiesen werden (VALE et al. 1974). Bei gesunden Probanden beeinflußt Somatostatin weder

die basale (HALL et al. 1973, SILER et al. 1973) noch die durch TRH, Insulin und Arginin stimulierte Prolaktin-Inkretion (CARR et al. 1975, HALL et al. 1973, SILER et al. 1973, WIEGELMANN et al. 1975). Auch der durch L-Dopa bedingte Abfall der Prolaktin-Spiegel wurde durch Somatostatin nicht beeinflußt (SILER et al. 1973). Im Gegensatz dazu beobachteten COPINSCHI et al. 1976 unter Somatostatin erniedrigte basale Prolaktin-Spiegel. Andere Autoren fanden eine Senkung der Prolaktin-Inkretion bei Patienten mit einer primären Hypothyreose auf ca. 2/3 der basalen Ausgangswerte (LUCKE et al. 1975). Einige Untersucher beobachteten, daß die Prolaktin-Inkretion bei Akromegalie-Patienten unter Somatostatineinfluß gehemmt wird (GOTTSMANN et al. 1975, YEN et al. 1974).

Die LH- und FSH-Konzentrationen wurden durch Somatostatin weder bei gesunden Probanden (HALL et al. 1973, HÖFFKEN et al. 1975, SILER et al. 1973, WIEGELMANN et al. 1975) noch bei Akromegalie-Patienten beeinflußt (BESSER et al. 1974, WIEGELMANN et al. 1975, YEN et al. 1974). Bei Männern wird lediglich die durch TRH-Gabe stimulierte FSH-Freisetzung durch Somatostatin gehemmt (HALL et al. 1973, MORTIMER et al. 1974). Ein leichter, aber signifikanter Anstieg der LH-Spiegel wurde von COPINSCHI et al. 1976 nach Beendigung der Somatostatin-Infusion bei gesunden Probanden gesehen.

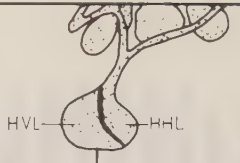
1.1.3.4. Wirkungen auf das ACTH und das Cortisol

Ein Somatostatin-Einfluß auf die ACTH-Inkretion konnte bei gesunden Probanden nicht beobachtet werden (HALL et al. 1973). Nur Patienten mit einem Nelson-Syndrom und damit stark erhöhten ACTH-Konzentrationen zeigten unter Somatostatin einen deutlichen Abfall der ACTH-Konzentrationen (BENKER et al. 1976, TYRRELL et al. 1975). Eine indirekte Beurteilung der ACTH-Inkretion durch Bestimmung der peripheren Plasma-Cortisol-Spiegel ließ bisher auch keinen Hinweis auf eine ACTH-Inkretionshemmung bei gesunden Probanden durch Somatostatin erkennen (BESSER et al. 1974, HALL et al. 1973); auch nicht nach Insulinhypoglykämie (BESSER et al. 1974, HALL et al. 1973, WIEGELMANN et al. 1975). Lediglich bei Patienten mit einem glucagonproduzierenden Tumor wurde ein Abfall des Plasma-Cortisols mit anschließendem Anstieg beobachtet (MORTIMER et al. 1974). Unter Langzeit-Somatostatin-Infusion über 18 Stunden wurde ein Abfall der Plasma-Cortisol-Konzentrationen mit anschließend starkem Cortisol-Anstieg nach Beendigung der Infusion über den Ausgangswert hinaus beobachtet (GERICH et al. 1975); ein Verhalten, das nicht dem tagesrhythmischen Verlauf der Plasma-Cortisol-Konzentration entspricht. Nach Endotoxin-Injektion konnte bei gesunden Männern unter einer Somatostatin-Infusion ein deutlicher Abfall des Plasma-Cortisol-Spiegels, dem ein langsamer Wiederanstieg folgte, beobachtet werden (WAGNER et al. 1975). Dieser Anstieg war jedoch nicht stärker als bei den Kontrollpersonen.

Somatostatin-wirkungen auf die Hypophysen-vorderlappen-hormone

Symbole

- ϕ = nicht beeinflussbar
- $\Uparrow$ = fordernd
- $\Downarrow$ = hemmend
- a = basale Inkretion
- b = stimulierte Inkretion
- ? = nicht sicher



Untersuchungsgegenstand bzw. Untersuchungskollektiv	STH		TSH		ACTH		PRL		ICSH/FSH		LH/FSH	
— in vitro	$\Downarrow$		$\Downarrow$				$\Downarrow$					
— in vivo	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
— Tier	$\Downarrow$	$\Downarrow$	$\Downarrow$	$\Downarrow$			ϕ					
Mensch — gesund	ϕ ?	$\Downarrow$	ϕ ?	$\Downarrow$	ϕ	ϕ	ϕ $\Downarrow$	ϕ	ϕ	$\Downarrow$ (FSH)	ϕ	ϕ
Mensch — Akromegalie	$\Downarrow$						$\Downarrow$		ϕ		ϕ	
Mensch — Diabetiker	$\Downarrow$?											
Mensch — Hyperthyreose			$\Downarrow$									
Mensch — primäre Hypothyreose			$\Downarrow$				$\Downarrow$					
Mensch — Nelson Synd.					$\Downarrow$							
Mensch — glucagonprod. Tumor					$\Downarrow$							

1.1.4. Wirkungen des Somatostatins auf die endokrinen Pankreashormone Insulin, Glucagon und den Blutzuckerspiegel

Somatostatin wirkt auf die α- und ß-Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas. ALBERTI et al. beobachteten 1973 erstmals die Hemmwirkung des Somatostatins auf die Freisetzung des Insulins. So konnte nach einem Stimulationstest - orale Glucosebelastung - ein deutlich reduzierter Insulinspiegelanstieg gesehen werden. MORTIMER et al. beschrieben 1974 auch diese Hemmwirkung nach verschiedenen anderen Stimuli (i.v.-Glucosebelastung, L-Arginin-Infusion). Versuche mit nüchternen, gesunden Versuchspersonen zeigten, daß Somatostatin einen raschen Abfall der Insulin-Spiegel herbeiführt (DE VANE et al. 1974).
In der Zwischenzeit ist diese Hemmwirkung des Somatostatins von mehreren Autoren in vitro (BASABE et al. 1977, CURRY et al. 1974, EFENDIC et al. 1975, GERICH et al. 1975), am Versuchstier (CHIDECKEL et al. 1975, JOHNSON et al. 1975, KOERKER et al. 1974, LEBLANC et al. 1975), an gesunden Probanden (ALFORD et al. 1974, EFENDIC et al. 1975, GERICH et al. 1974) und bei Akromegalie-Patienten (ALTHOFF et al. 1976, BESSER et al. 1974, PERACCHI et al. 1974, YEN et al. 1974) bestätigt worden. Nach Beendigung der Somatostatinzufuhr trat ein Rebound-Phänomen - gekennzeichnet durch eine starke Erhöhung der Insulinkonzentrationen - auf (ALTHOFF et al. 1976, BORGEAT et al. 1974, BRAZEAU et al. 1973, PEAKE et al. 1973, VALE et al. 1973, WARD et al.

1975). Einige Untersucher berichten, daß trotz der Insulinsuppression ein Abfall der Glucose-Spiegel bei gesunden Probanden zu beobachten sei (ALFORD et al. 1974, DE VANE et al. 1974, SHERWIN et al. 1977). Allerdings wurde auch darüber berichtet, daß die Somatostatinwirkung auf die Insulin-Inkretion gleichzeitig zu einer signifikanten Verlängerung der Glucosehalbwertszeit führt und damit eine Abnahme der Glucosetoleranz und Erhöhung der Glucose-Spiegel bewirkt (BOTHA et al. 1977, MORTIMER et al. 1974, WALDHAEUSL et al. 1977). In vitro konnte nach verschiedenartiger Stimulation teilweise eine Umkehrung des Somatostatin-Effektes durch Zugabe von Phentolamin, Theophyllin, Pentoxyphyllin und KCl gesehen werden. Die größtmögliche Umkehrung wurde durch Zugabe von Calcium und ATP erzielt (BASABE et al. 1977). Untersuchungen an diabetischen Patienten ergaben, daß die Wirkung des Somatostatins davon abhängt, ob ein nicht insulinpflichtiger Erwachsenendiabetes (matury-onset diabetes) oder ein insulinpflichtiger juveniler Diabetes (growth-onset diabetes) vorliegt. So reagierten Patienten mit einem Erwachsenendiabetes nach oraler Glucosebelastung unter Somatostatin mit gleichbleibendem oder leicht ansteigendem Blutzuckerspiegel (WARD et al. 1975) bzw. mit einem verzögerten Blutzuckeranstieg, der jedoch letztlich nicht niedriger als ohne Somatostatin war (MORTIMER et al. 1974). Andere Autoren konnten dieses Ergebnis von Mortimer et al. bestätigen (WAHREN, FELIG 1976). Diese Untersucher beobachteten weiterhin während einer i.v.-Glucosebelastung

unter einer Somatostatin-Infusion keinen verzögernden Effekt. Aufgrund dieser Beobachtung wird von diesen Autoren eine hemmende Wirkung des Somatostatins auf die Resorption der Glucose bzw. der Kohlenhydrate angenommen. Als Hinweis auf einen solchen Mechanismus wurde die Senkung des Xylose-Spiegels unter einer Somatostatin-Infusion während eines D-Xylose-Testes angesehen. Andere Untersucher sahen nach oraler Glucosebelastung unter Somatostatin auch anfänglich einen verzögerten Anstieg der Glucose-Spiegel. Jedoch wurden später hoch signifikant höhere Glucose-Spiegel gegenüber einer Kontrollgruppe ermittelt (TAMBORLANE et al. 1978). Diese Untersucher postulieren eine zweiphasige Wirkung auf die Glucosetoleranz beim Erwachsenendiabetes. Initial vermuten sie eine verminderte Absorption der Glucose - dies wird auch von WAHREN, FELIG angenommen -, und die später gesehene Hyperglykämie bringen sie in Verbindung mit der durch Somatostatin hervorgerufenen Insulinsupprimierung, da zwischen der Insulin- und Glucosekonzentration ein reziprokes Verhalten beobachtet werden konnte. Nur unter Somatostatin konnten TAMBORLANE et al. 1977 anfänglich ein Absinken der Glucose-Spiegel beobachten. Anschließend trat auch wiederum eine signifikante Hyperglykämie auf. Einige Autoren sprechen dem Somatostatin bei gesunden Probanden und bei Patienten, die an einem Erwachsenendiabetes leiden, aufgrund der erhöhten Glucosespiegel eine diabetogene Wirkung zu (WALDHAEUSL et al. 1977). Insulinpflichtige Diabetiker zeigen nach subcutan oder intravenös verabreichtem Somatostatin

dagegen einen deutlichen Abfall der Glucose-Spiegel bei gleichzeitigem Abfall der Glucagon-Konzentration (GERICH et al. 1974, LUYCKX, LEFEBVRE 1976, WARD et al. 1975). Die blutzucker-senkende Wirkung oraler Antidiabetika wird unter Somatostatin ebenfalls - wahrscheinlich dosisabhängig - gehemmt bzw. aufgehoben, wie Untersuchungen mit Glibenclamid gezeigt haben, wobei die durch Glibenclamid induzierte Insulin-inkretion unter Somatostatin ausblieb (RAPTIS et al. 1975). Im Tierversuch konnte an diabetischen Mäusen gezeigt werden, daß die pankreatische Somatostatin-Konzentration - mittels RIA gemessen - signifikant geringer im Vergleich zu gesunden Mäusen ist (PATEL et al. 1976). Somit konnte eine inverse Beziehung zwischen zirkulierendem Insulin und pankreatischem Somatostatin beobachtet werden. CHRISTENSEN et al. führten 1978 Langzeitstudien (24 Stunden) an gesunden Versuchspersonen und juvenilen Diabetikern durch. Dabei konnte gezeigt werden, daß bei den gesunden Probanden der Glucose-Spiegel anstieg, während die Konzentration bei den juvenilen Diabetikern abfiel. Bei Akromegalie-Patienten wurde nach kurzzeitiger Somatostatinzufuhr der basal erhöhte Insulin-Spiegel supprimiert bzw. auf Glucosereiz kein Insulinanstieg beobachtet (ALTHOFF et al. 1976, CHRISTENSEN et al. 1976, MORTIMER et al. 1974, YEN et al. 1974). Unter längerfristiger Somatostatinzufuhr über 28 Stunden konnte nach Glucosebelastung bei Akromegalie-Patienten doch ein deutlicher Insulinanstieg gesehen werden (BESSER et al. 1974). Sogar eine Besserung der Glucosetoleranz konnte

bei Akromegalie-Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus beobachtet werden, so daß Insulin eingespart werden konnte (ALFORD et al. 1974, MORTIMER et al. 1974). Wahrscheinlich ist dieser Effekt in erster Linie auf die Hemmung kontrainsulinärer Faktoren wie z. B. Glucagon und STH zurückzuführen. Die blockierende Wirkung des Somatostatins auf die ß-Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas ist in vitro (IVERSEN et al. 1974), im Tierversuch (KOERKER et al. 1974) und am Menschen (MORTIMER et al. 1974) beobachtet worden.
Der Abfall der Glucagon-Konzentration konnte beim Menschen nicht nur bei gesunden Probanden, sondern auch bei Akromegalie-Patienten und Diabetikern gesehen werden (ALFORD et al. 1974, CHRISTENSEN et al. 1978, COPINSCHI et al. 1976, MORTIMER et al. 1974, TAMBORLANE et al. 1977, TAMBORLANE et al. 1978, WAHREN et al. 1977). Glucagon soll bei der Entstehung der diabetischen Ketoacidose eine entscheidende Rolle spielen (ALBERTI et al. 1975, GERICH et al. 1975). So konnte unter einer 18-stündigen, fortlaufenden Somatostatinzufuhr trotz gleichzeitigem Weglassen des Insulins bei insulinpflichtigen Diabetikern eine deutlich geringere Ketoazidoseneigung beobachtet werden mit signifikant niedrigeren Plasma-Konzentrationen von ß-Hydroxybuttersäure, freien Fettsäuren, Glycerin und Glucose, aber erhöhten Alanin-Spiegeln (GERICH et al. 1975). Dieses Verhalten wird auf die Glucagonsuppression durch das Somatostatin zurückgeführt. Andere Autoren zeigten allerdings, daß Somatostatin nicht eine manifeste, diabetische Ketoazidose beheben kann und somit wahr-

scheinlich therapeutisch nicht wirksam ist (LUNDBAEK et al. 1976). Weiterhin wird von einigen Autoren darauf hingewiesen, daß Somatostatin eine Erhöhung der Blut-Ketonkörper bewirkt (SHERWIN et al. 1977). Ein Patient mit einem glucagonproduzierenden Tumor zeigte einen deutlichen Abfall der Glucagon-Konzentrationen unter einer Somatostatin-Infusion MORTIMER et al. 1974). Auch nach Stimulation ist die Glucagon-Konzentration deutlich reduziert (GERICH et al. 1974, GERICH et al. 1975, JOHNSON et al. 1975, KOERKER et al. 1974, LEBLANC et al. 1975, MORTIMER et al. 1974). Andere Autoren konnten bei Patienten mit einem insulinproduzierenden Inselzellkarzinom nachweisen, daß im Hungerversuch die basale Glucagon-Inkretion deutlich erhöht war. Diese Hyperglucagonämie war aber nicht in der Lage den hypoglykämischen Effekt des Insulins zu kompensieren. Aber durch Somatostatin konnte die Glucagon-Inkretion supprimiert werden (DROST et al. 1976). In Perfusionsstudien an Rattenlebern wurde gezeigt, daß die Glucagon-stimulierte Glucosefreisetzung aus der Leber signifikant gehemmt wird (LILJENQUIST et al. 1977, SACKS et al. 1977). In einer morphometrischen Studie an gesunden und diabetischen Ratten (Alloxan-Diabetes) untersuchten andere Autoren die α-, ß- und D-Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas. Es konnte an den diabetischen Ratten im Vergleich zu den gesunden Ratten nach 7 Tagen eine Abnahme der ß-Zellen gesehen werden. Keine signifikante Änderung

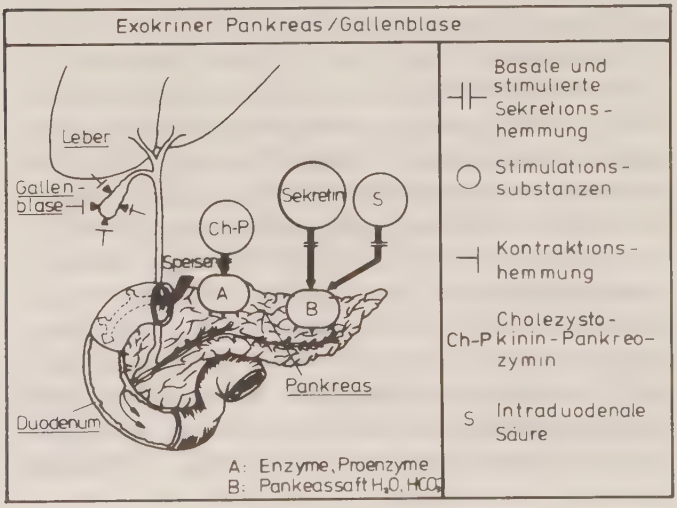
zeigte sich bei den α-Zellen. Erst 14 Monate nach Versuchsbeginn konnte eine Vermehrung der Somatostatin-positiven D-Zellen festgestellt werden. Es wurde aus dieser Beobachtung geschlossen, daß die D-Zellen keine Rolle in der Pathophysiologie des Diabetes mellitus spielen. Weiterhin ist die beim Insulinmangeldiabetes zu beobachtende Hyperglucagonämie - im Modell - nicht auf eine α-Zell-Vermehrung zurückzuführen (McEVORY et al. 1977). In vitro konnte außerdem gezeigt werden, daß nach Zugabe von Anti-Somatostatin-Serum die Glucagonfreisetzung nicht mehr supprimiert ist (BARDEN et al. 1977). Diese Autoren vermuten, daß das Somatostatin eine physiologische Aufgabe bei der Kontrolle der Glucagon-Inkretion hat.

1.1.5. Wirkungen des Somatostatins auf die gastro-intestinalen Hormone, die von ihnen regulierten Substrate und die exokrinen Pankreasfunktionen

Sowohl die basale als auch die stimulierte Gastrin-Inkretion wird durch Somatostatin im Tierversuch und beim Menschen gehemmt. Nach Insulin- bzw. Nahrungsstimulation konnte unter Somatostatin im Tierversuch eine Hemmung der Gastrin-Antwort beobachtet werden (BARROS D'SA et al. 1978). Auch bei gesunden Probanden und Akromegalie-Patienten wurde die normalerweise durch eine Standardmahlzeit stark stimulierbare Gastrin-Inkretion deutlich reduziert (BLOOM et al. 1974, PHILLIP et al. 1977, RAPTIS et al. 1975, RAPTIS et al. 1976). Die Konzentrationen stiegen jedoch unmittelbar nach Beendigung der Somatostatinzufuhr stark über die Kontrollwerte hinaus wieder an. Bei Patienten mit einer perniciösen Anämie und bei Patienten mit einem Zollinger-Ellison-Syndrom wurden die erhöhten Gastrin-Spiegel ebenfalls durch Somatostatin signifikant gehemmt (ARNOLD et al. 1975, BLOOM et al. 1974). Auch an Ulcus-duodeni-Patienten konnten andere Autoren den supprimierenden Effekt auf den Gastrin-Spiegel nach Insulin-Stimulation beobachten (SCHRUMPF et al. 1976). Die hemmende Wirkung des Somatostatins ist auch in vitro nachweisbar (HAYES et al. 1975). Mehrere Autoren berichteten über die Somatostatin-Wirkung auf die Magensäure-Sekretion. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, daß trotz Stimulation durch Pentagastrin, Histamin, Nahrung und Insulin die Sekretion der

Magensäure während einer Somatostatin-Infusion fast gänzlich sistiert (BARROS D'SA et al. 1975, BARROS D'SA et al. 1978, GOMEZ-PAN et al. 1975, KONTUREK et al. 1976). Nach einer Stimulation der Magensäure-Sekretion durch Histamin konnte im Tierversuch ein geringerer Effekt des Somatostatins gesehen werden als nach vorheriger Stimulation durch Pentagastrin (KONTUREK et al. 1976). Gleichzeitig wurde von diesen Autoren eine geringere Magenschleimhautdurchblutung beobachtet. Diese an Tieren beobachtete Wirkung konnte auch am Menschen gesehen werden (ARNOLD, CREUTZFELD 1975, BLOOM et al. 1974, PHILLIP et al. 1977, RAPTIS et al. 1975, VATN et al. 1977). Es konnte gezeigt werden, daß die Wirkung des Somatostatins dosisabhängig ist. Weiterhin wurde ein supprimierender Effekt auf die Magensäure-Sekretion bei Ulcus-duodeni-Patienten nachgewiesen (SCHRUMPF et al. 1976). Im Tierversuch konnte die supprimierende Wirkung des Somatostatins nach Histamin- oder Pentagastrin-Stimulation auf die Pepsin-Sekretion nachgewiesen werden (BARROS D'SA et al. 1978, KONTUREK et al. 1977). Dieser Hemmeffekt wurde auch beim Menschen beobachtet (VATN et al. 1977). Im Tierversuch konnte auch gezeigt werden, daß Somatostatin Duodenalulcera - hervorgerufen durch längere Gaben von Pentagastrin oder Histamin - verhindert (KONTUREK et al. 1977). Weiterhin konnte eine Hemmung der Pankreas-Bicarbonat-Sekretion nach Stimulation durch exogen zugeführtes Sekretin oder intraduodenaler Säure festgestellt werden (KONTUREK et al. 1977). Bedingt durch diese Beobachtung wurde im Tierversuch die Wirkung des Somatostatins auf eine induzierte akute Pankreatitis beobachtet. Es konnte

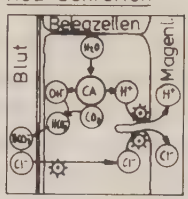
allerdings keine Verbesserung aufgrund der Somatostatin-Infusion gesehen werden (LANKISCH et al. 1977). Es liegen außerdem klinische Untersuchungen über die Wirkung des Somatostatins auf die Sekretin- und Cholezystokinin-Pankreozymin-induzierte Saft- und Enzymsekretion des Pankreas vor (CREUTZFELD et al. 1975, DOMSCHKE et al. 1977). Dabei zeigte sich, daß unter Somatostatinzufuhr eine wahrscheinlich dosisabhängige Hemmung der Enzym-Sekretion nach Cholezystokinin-Pankreozymin-Gabe auftritt, die sehr der Wirkung von Glucagon und Calcitonin ähnelt. Auch konnte eine Hemmung der Gallenblasenkontraktion unter Somatostatin beobachtet werden (CREUTZFELD et al. 1975).
Weiterhin wurde eine hemmende Wirkung auf die Inkretion des Vasoactiv Intestinal Polypeptide (VIP) und Gastric Inhibitory Peptide(GIP) gesehen (BLOOM et al. 1975, BROWN, CREUTZFELDT in LUCKE et al. 1976, CARTER et al. 1978).

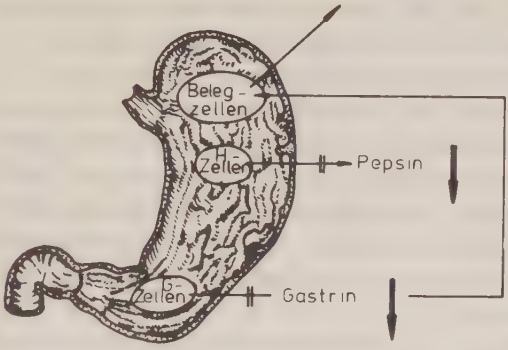


Somatostatin und Magen

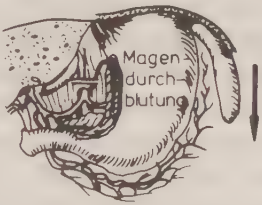
Gastrin - Inkretion
Pepsin - Sekretion

HCL - Sekretion

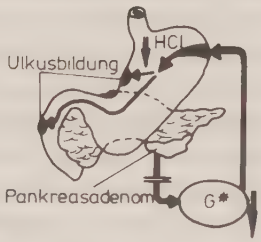




Blutversorgung des Magens



Zollinger - Ellison - Syndrom



* gastrinähnliche Substanz

⊣⊢ Hemmung durch Somatostatin
↓ Konzentrationsverminderung

1.1.6. Wirkungen des Somatostatins außerhalb des endokrinen Systems (ohne exokrine Pankreasfunktion)

Im Tierversuch konnte beobachtet werden, daß durch große Dosen L-Dopa ausgelöste, stereotype, hyperaktive Reaktionsweisen durch Somatostatin vermindert werden können. Somit könnte Somatostatin eine Bedeutung in der Therapie von Parkinson-Patienten erhalten, die unter L-Dopa-Behandlung Dyskinesien bekommen (LOWINGER et al. 1974). Weiterhin wurde die Suppression des Intrinsic-Faktors (IF) durch Somatostatin beobachtet (SCHRUMPF et al. 1976, VATN et al. 1977). ROSENTHAL et al. untersuchten 1976 die Wirkung des Somatostatins auf das Plasma-Renin. Es zeigte sich, daß eine furosemidinduzierte Hyperreninämie unter einer Somatostatin-Infusion nicht auftritt.
Im Tierversuch konnte am Darmmuskelplexus gezeigt werden, daß das Somatostatin die ACh-Freisetzung hemmt (GUILLEMIN 1976). STADAAS et al. beobachteten 1978 unter Somatostatin eine signifikante Abnahme der Wandspannung des Magens. Diese Abnahme war ohne Somatostatin nicht zu beobachten. Weiterhin wurde die intestinale Resorption unter Somatostatin untersucht. Dabei fanden die Autoren eine signifikante Reduzierung der Resorption für Galaktose und Laktose (POTT et al. 1977).
Andere Untersucher beobachteten unter einer Somatostatin-Infusion einen Stillstand blutender Anastomosen-Ulcera (MATTES et al. 1975).
Die bislang beobachteten unerwünschten Wirkungen unter Somatostatin scheinen gering zu sein. Untersuchungen an Tieren zeigten keine toxischen

Wirkungen bis zur 300-fachen menschlichen Dosis (SILER et al. 1973). Somatostatin-Infusionen über eine längere Zeit zeigten auch keine ernsthaften Nebenwirkungen (BENKER et al. 1975, BESSER et al. 1974, BLOOM et al. 1974, SILER et al. 1973). Gelegentlich wurden abdominale Beschwerden (ALFORD et al. 1974), einmal auch ein passagerer Bilirubinanstieg (HALL et al. 1973) beobachtet. Nach rascher, intravenöser Injektion wurden leichte Blutdrucksenkungen, Pulsverlangsamung und Stenokardie-ähnliche Symptome registriert (HANSEN et al. 1973). Einige Autoren beobachteten unter Somatostatin eine Konzentrationserhöhung der freien Fettsäuren im Blut des Menschen (COPINSCHI et al. 1976, HANSEN et al. 1975). Besonderer Beachtung bedürfen jedoch Untersuchungen über den Somatostatin-Effekt auf das hämatopoetische System und die Blutgerinnung. Unter wiederholter Somatostatin-Infusion starben 6 Affen mit autoptisch gesicherten, pulmonalen Hämorrhagien und Hämosiderinablagerungen in Lunge und Leber. In anschließenden, tierexperimentellen Untersuchungen wurde unter Somatostatin bei 6 von 7 Affen eine Thrombozytopenie beobachtet; die Thrombozytenlebensdauer, die Gerinnungsfaktoren, die Fibrinogenkonzentration und die Blutungszeiten waren jedoch nicht verändert (KOERKER et al. 1974). Beim Menschen wurde nach 4-stündiger Infusion kein Effekt auf die Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl, den Hämatokrit, die Thrombozytenadhäsivität und -aggregation sowie auf die Blutungszeit, partielle Thromboplastinzeit, Prothrombinzeit und Fibrinogenspiegel festgestellt (MIELKE et al. 1975). Auch nach 18-stündiger Somatostatin-Infusion wurden keine Veränderungen

beobachtet (MIELKE et al. 1975). Andere Autoren beobachteten unter einer mittelfristigen Somatostatin-Infusion (5-6 Stunde) an gesunden Probanden eine herabgesetzte Thrombozytenadhäsivität (BESSER et al. 1975). Dieser Befund konnte auch an Kaninchen erhoben werden (DUCKWORTH et al. 1975). Neben der herabgesetzten Thrombozytenaggregation, die aber unbedeutend im Vergleich zur Wirkung des Aspirins^{R} ist, konnten SCHECK et al. 1977 unter Somatostatin eine signifikante Reduzierung der Thrombozytenzahl bei gesunden Probanden sehen.

1.2. Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit wurde das Verhalten verschiedener Parameter im Blut des Menschen unter dem Einfluß von Somatostatin untersucht, um weitere Kenntnisse über die physiologischen Reaktionen auf dieses Hormon beim Menschen zu bekommen.
In den verschiedenen Versuchsanordnungen wurden im Serum die Konzentrationen folgender Parameter bestimmt: Cortisol, Blutzucker, Lactat, Insulin (nur bei einem Teilkollektiv) und STH (nur bei Test IV). Als Kontrollwerte dienten die Konzentrationen, die bei den jeweiligen Patienten in einem Vorversuch ermittelt wurden (Ausnahme: Test IV).

Damit sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1.
Ändern sich unter dem Einfluß von Somatostatin die oben aufgeführten Parameter im Blut des Menschen

a) nach kurzfristiger Somatostatin-Infusion ?

b) nach kurzfristiger Somatostatin-Infusion mit vorangegangener Somatostatin-Bolus-Injektion ?

c) nach langfristiger Somatostatin-Infusion ?

2.
Ändert sich unter Somatostatin die Stimulierbarkeit der adrenalen Cortisol-Inkretion ?

3.
Wie verändern sich Cortisol, Blutzucker, Lactat und STH unter einer Somatostatin-Infusion bei Akromegalie-Patienten ?

2. PROBANDENGRUPPEN

Insgesamt wurden 24 Patienten der Medizinischen Klinik Marburg untersucht, 16 Männer und 8 Frauen im Alter zwischen 26 und 80 Jahren. Die Versuchspersonen wurden nach Voruntersuchungen so gewählt, daß endokrinologische Krankheitsbilder jeglicher Art ausgeschlossen werden konnten. Ausgenommen von diesem Auswahlkriterium war der Patient der Gruppe IV (Akromegalie-Patient). Das Probanden-Kollektiv wurde in vier Gruppen aufgeteilt und jede Versuchsperson wurde einem für die jeweilige Gruppe vorgesehenen Test unterzogen (siehe S. 37).

2.1. Gruppe I

Diese Gruppe wurde in zwei Untergruppen unterteilt. Kriterium war der vor Testbeginn (9°° Uhr) gemessene Nüchternblutzucker. Es wurde eine Untergruppe mit normoglykämischen und eine mit hyperglykämischen Nüchternblutzuckerwerten gebildet (siehe Tab. 2.1., 2.2.).

Tab. 2.1.: - Probanden der normoglykämischen Untergruppe der Gruppe I
- n = 13 Probanden

Name	Alter	Geschlecht	Größe	Gewicht	Diagnose	Medikamente
Mö. H.	56	m.	172	84	Lungen-embolie	Lanicor^{R} Calciparin^{R}
Lü. W.	23	m.	183	81	Ulcus ventri-culi	---
Rü. A.	35	w.	173	67	"Hitz-schlag"	---
Ro. H.	31	m.	180	75	Lungen-embolie	Liquemin^{R} Calciparin^{R} Dominal forte^{R} Paracodin^{R}
Schi. H.	60	m.	170	84	Lungen-embolie	Marcumar^{R} Briserin^{R} Lanicor^{R}
La. D.	27	m.	165	54	Verdacht auf TBC	---
Schn. A.	48	m.	169	72	Durch-blutungs-störungen	Vibravenös^{R} Mixturasolvens Bisolvon^{R}
Ra. M.	26	m.	186	82	Steno-cardische Beschwer-den	---
Ne. E.	63	w.	166	70	Angina pectoris	---
Gr. E.	57	w.	159	82	Fett-leber	---
Fö. W.	47	m.	166	65	Angina pectoris	---
Bi. R.	59	m.	172	69	Herz-infarkt	---
Schn. M.	69	m.	168	74	Durch-blutungs-störungen	---
Gesamt	601		2229	959		
$\bar{x}$	$\pm$ 46,2		$\pm$ 171,5	$\pm$ 73,8		
σ	$\pm$ 15,9		$\pm$ 7,6	$\pm$ 8,9		

Tab. 2.2.: - Probanden der hyperglykämischen Untergruppe der Gruppe I
- n = 2 Probanden

Name	Alter	Geschlecht	Größe	Gewicht	Diagnose	Medikamente
Ma. M.	69	w.	153	85	Herz-infarkt	Novodigal^{R} Calciparin^{R}
Mau. J.	54	w.	152	84	Ulcus cruris	Lanicor^{R} Lasix^{R}
Gesamt	123		305	169		
$\bar{x}$	61,5		152,5	84,5		
σ	$\pm$ 10,6		$\pm$ 0,7	$\pm$ 0,7		

2.2. Gruppe II

Zur Gruppe II gehörten 3 Versuchspersonen. Ihre Nüchternblutzuckerwerte vor Testbeginn lagen alle im normoglykämischen Bereich (siehe Tab. 2.3.).

Tab. 2.3.: - Probanden der Gruppe II
- n = 3 Probanden

Name	Alter	Geschlecht	Größe	Gewicht	Diagnose	Medikamente
He. G.	29	m.	174	75	---	---
Fr. D.	41	w.	162	47	Ulcus ventikuli	---
Ap. E.	30	m.	180	113	Adiposi-tas	---
Gesamt	100		516	235		
$\bar{x}$	33,3		172	78,3		
σ	$\pm$ 6,7		$\pm$ 9,2	$\pm$ 33,1		

2.3. Gruppe III

Zur Gruppe III gehörten 5 Probanden. Ihre Nüchternblutzuckerwerte vor Testbeginn lagen alle im normoglykämischen Bereich (Tab. 2.4.).

Tab. 2.4.: - Probanden der Gruppe III
- n = 5 Probanden

Name	Alter	Geschlecht	Größe	Gewicht	Diagnose	Medikamente
Gä. A.	44	w.	158	96	Adipositas Struma	Lanicor^{R} L-Thyroxin^{R} Oracef^{R}
Rö. C.	26	w.	156	90	Adipositas	---
Bl. P.	38	m.	178	82	Verdacht auf Herzinfarkt	---
He. G.	29	m.	174	75	---	---
Fi. H.	40	m.	163	65	Verdacht auf Herzinfarkt	---
Gesamt	177		829	408		
$\bar{x}$	± 35,4		± 165,8	± 81,6		
σ	± 7,6		± 9,8	± 12,2		

2.4. Gruppe IV

In der Gruppe IV wurde ein Patient mit einer Akromegalie untersucht (Tab. 2.5.).

Tab. 2.5.: - Proband der Gruppe IV
- n = 1 Proband

Name	Alter	Geschlecht	Größe	Gewicht	Diagnose	Medikamente
Fi. E.	73	m.	173	70	Akro-megalie	---

3. VERSUCHSANORDNUNG

Vier verschiedene Versuchsanordnungen wurden verwandt. Den Somatostatin-Testen gingen jeweils Vorversuche (Test I-III, jedoch nicht Test IV) gleicher Anordnung und Dauer, jedoch ohne Somatostatininfusion voraus (Kontrollversuch). Anstelle der Somatostatininfusion wurde eine physiologische Kochsalzlösung in gleicher Menge verwandt.
Alle Teste begannen zur gleichen Tageszeit, nämlich um 9°° Uhr vormittags.
Sämtliche Patienten nahmen am Tage vor dem Versuch gegen 18°° die letzte Nahrung zu sich.
Alle Somatostatin-Teste wurden mit einem Präparat der Firma Serono, Freiburg durchgeführt. Es handelte sich dabei um lineares Somatostatin, "Somatostatin Serono^{R}".
Bei der benutzten Somatostatinlösung waren 500 µg Somatostatin in 150 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Die Infusionsgeschwindigkeit wurde so eingestellt, daß 500 µg Somatostatin pro Stunde infundiert wurden.

3.1. Test I

Test I lief über 180 Minuten. Während dieser 180 Minuten wurde dem Probanden die Somatostatinlösung infundiert. 60 Minuten nach Testbeginn wurde eine Ampulle Synacthen^{R} (0,25 mg Corticotropin = 25 IE ACTH gemäß 3. Int. Working Standard) intravenös injiziert. Im Abstand von 30 Minuten wurde dem Probanden venöses Blut entnommen (siehe Abb. 3.1.).

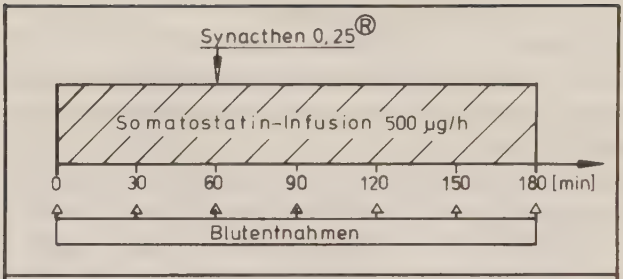


Abb. 3.1.: – Test I
– Gruppe I
– n=15 Probanden

3.2. Test II

Bei Test II wurden gegenüber Test I folgende Veränderungen vorgenommen; zu Beginn des Testes erhielt jede Versuchsperson eine Bolusinjektion von 250 µg Somatostatin. Alle anderen Anordnungen wurden gegenüber Test I nicht verändert (siehe Abb. 3.2.).

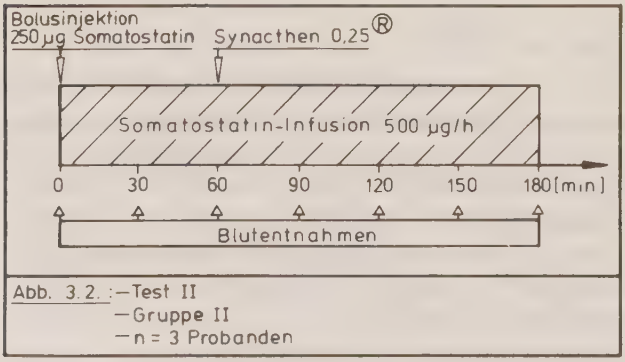


Abb. 3.2.: – Test II
– Gruppe II
– n = 3 Probanden

3.3. Test III

Der Test III erstreckte sich über eine Laufzeit von 300 Minuten. Während der gesamten Zeit wurde die Somatostatin-Lösung infundiert. In Abständen von 30 Minuten wurde der Versuchsperson venöses Blut entnommen (siehe Abb. 3.3.).

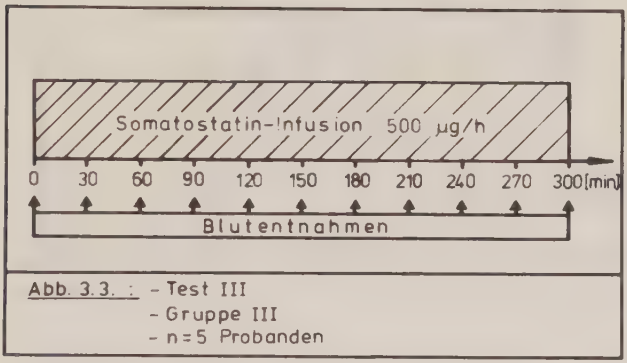


Abb. 3.3. : - Test III
- Gruppe III
- n=5 Probanden

3.4. Test IV

Mit Test IV wurde ein Patient untersucht, der an einer aktiven Akromegalie litt. Der Test dauerte 240 Minuten. Nach einer Vorperiode von 30 Minuten wurde über einen Zeitraum von 90 Minuten die Somatostatin-Lösung infundiert. Zu Beginn der Somatostatin-Phase erhielt der Proband eine Bolusinjektion von 250 µg Somatostatin intravenös injiziert. An die Somatostatinphase

schloß sich eine Nachbeobachtungsperiode von 120 Minuten an. In Abständen von jeweils 30 Minuten wurde dem Probanden venöses Blut zur Untersuchung entnommen (siehe Abb. 3.4.).

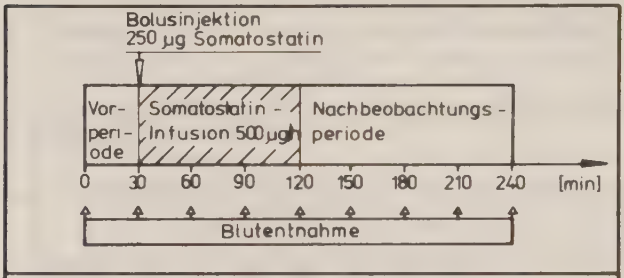


Abb. 3.4.: – Test IV
– Gruppe IV
– n = 1 Proband

4. LABORUNTERSUCHUNGEN

In den einzelnen Blutproben wurden folgende Parameter unter unterschiedlichen Testbedingungen bestimmt:

- Blutzucker
- Cortisol
- Lactat
- Insulin
- STH

Insulin wurde nur bei einem Teilkollektiv der Gruppe I bestimmt. Weiterhin wurden die STH-Werte nur bei dem einen Probanden der Gruppe IV (Akromegalie) gemessen. Sämtliche anderen Parameter wurden bei allen Gruppen bestimmt. Die Blutentnahme erfolgte bei allen Patienten über eine Flügelkanüle (Venofix^{R}) aus dem strömenden venösen Blut. Der venöse Zugang wurde während der Untersuchungszeit durch eine Lösung aus Heparin (Liquemin^{R}) und 0,9 %-iger Kochsalzlösung freigehalten. Mit dieser Lösung wurde nach der Blutentnahme die Flügelkanüle gefüllt, um so der Gerinnung in der Kanüle vorzubeugen. Das entnommene venöse Blut wurde in die jeweils vorher präparierten Reagenzgläser bzw. Mikrogefäße gegeben und in Eis gelagert. Nach Ende des Versuches wurden die einzelnen Blutproben zentrifugiert und der Überstand bei -20° C eingefroren. Nach Beendigung einer Versuchsserie wurden aus den eingefrorenen Proben die Werte der einzelnen Parameter bestimmt. Nur der Blutzucker wurde jeweils sofort nach Beendigung eines Versuches bestimmt (siehe Abb. 4.1.).

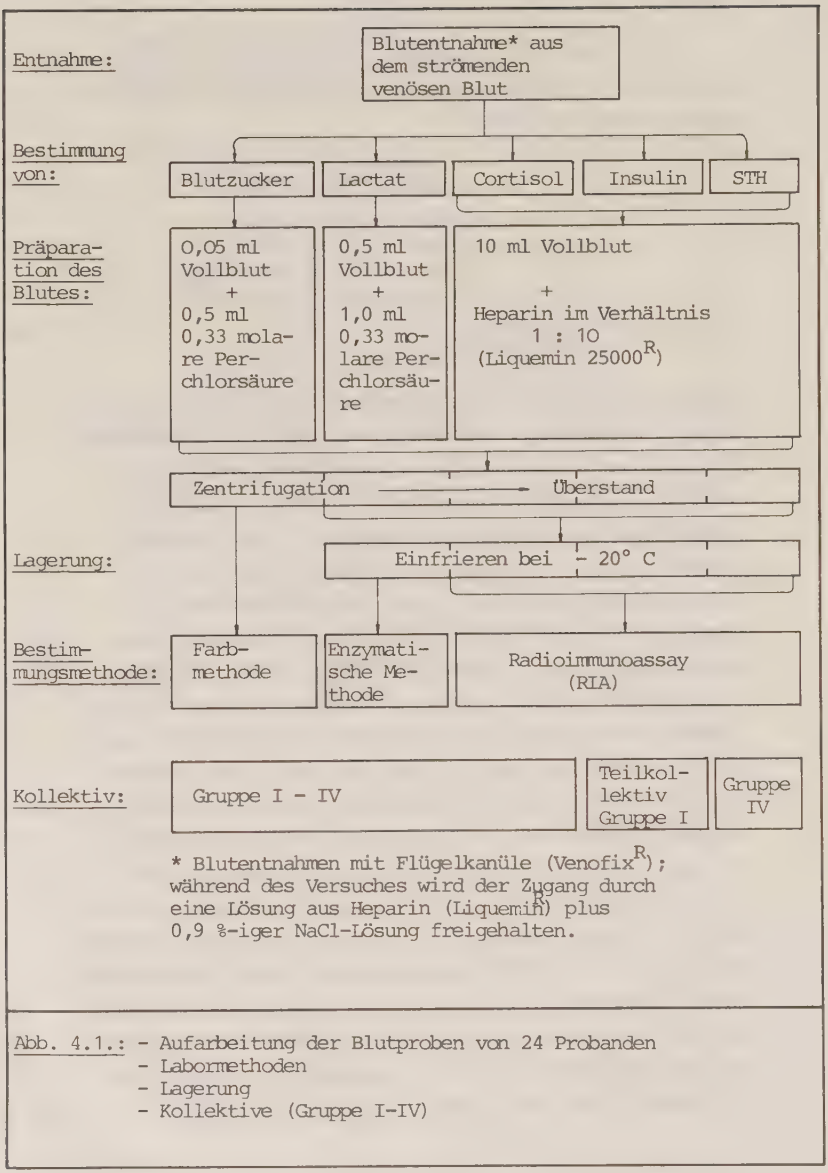


Abb. 4.1.: - Aufarbeitung der Blutproben von 24 Probanden
- Labormethoden
- Lagerung
- Kollektive (Gruppe I-IV)

4.1. Plasma-Cortisol-Bestimmung

Die Messung der Plasma-Cortisol-Spiegel erfolgte mittels Radioimmunoassay (RIA). Das Prinzip des RIA besteht darin, daß radioaktiv markiertes und unmarkiertes Hormon um die spezifischen Bindungsstellen der Antikörper konkurrieren. Zunächst wurde eine Lösung erstellt, der eine bestimmte Menge H-3 markiertes Cortisol mit bekannter Aktivität zugegeben wurde. Dieser Lösung wurde Probandenserum in einer bestimmten Menge zugegeben. Dann wurde ein Cortisolantiserum (bei diesem Test war das Cortisolantiserum an aktive Cellulose gekoppelt) hinzugefügt. Während der Inkubationszeit konkurrierten nun das H-3 markierte Cortisol und das dem Patientenserum entstammende unmarkierte Cortisol gleichrangig um die Bindungsstellen an den Antikörpern des Cortisolantiserums. Unter der Voraussetzung, daß zwischen beiden Cortisolfraktionen ein Gleichgewicht hergestellt wurde, ergibt sich, daß bei hohem Probandencortisolspiegel weniger H-3 markiertes Cortisol an die Antikörperfraktion gebunden werden konnte als bei niedrigem Cortisolspiegel und umgekehrt. Die Reaktionen während der Inkubationszeit fanden in einem wäßrigen Medium statt. Dazu diente ein Puffergemisch, das vor allem die Aufgabe hatte, für alle Reaktionen einen optimalen pH-Bereich zu gewährleisten. Nach der Inkubationszeit wurden alle Proben zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und schließlich in eine Szintillationsflüssigkeit gegeben. Anschließend wurde die Aktivität in einem Szintillationszähler

gemessen. Die verbleibende Aktivität in der Szintillationsflüssigkeit ist die des nicht gebundenen H-3 markierten Cortisols; denn durch die Zentrifugation wurde das freie H-3 markierte Cortisol von dem am Antikörper gebundenen H-3 markierten Cortisol getrennt. Aus der gemessenen Aktivität wurde mit Hilfe der Eichkurve die Cortisolkonzentration im Probandenserum bestimmt. Die Eichkurve wurde anhand einer Verdünnungsreihe des H-3 markierten Cortisols, deren Aktivität im Szintillationszähler gemessen wurde, erstellt (siehe Abb. 4.2.).

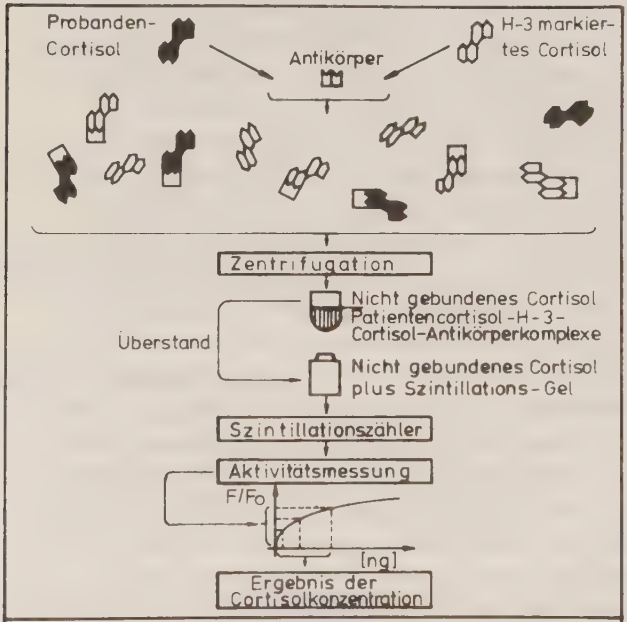


Abb. 4.2.: Cortisol-Bestimmung mit Hilfe des Radioimmunoassay

Die Messung der Cortisolspiegel in den jeweiligen Blutproben wurde mit einem Radioimmunoassay (RIA) der Firma Isotopen Dienst West GmbH, Sprendlingen (Best.-Nr. RIACORTK Markierung H-3) durchgeführt.

Geräte

Zur Cortisolbestimmung wurden folgende Geräte verwandt:

- 0,01; 0,1; 0,2; 0,5; 0,8 und 1,0 ml Mikropipetten (Eppendorf)
- Vibrationsmixer
- Zentrifuge (> 1500 g)
- Flüssigkeits-Szintillationszähler (ß-Zähler)

Reagenzien

Bei dem RIA wurden folgende Reagenzien benutzt:

- H-3 markiertes Cortisol (in äthanolischer Lösung)
- Cortisol-Standard (in äthanolischer Lösung)
- Cortisol-Antiserum, gekoppelt an aktivierte Zellulose (lyophilisiert)
- Phosphat-Zitrat-Puffer; 0,035 molar; pH 3,5; 0,25 % Lysozym (homogenisierte Trockenmischung)

Herstellung der Lösungen

Für die Herstellung der Lösungen wurde nur bidestilliertes Wasser benutzt.
Mit den Reagenzien pro RIA-Pack konnten 100 Einzelbestimmungen durchgeführt werden. Die Lösungen für 100 Einzelbestimmungen wurden vor jedem Test wie folgt hergestellt:

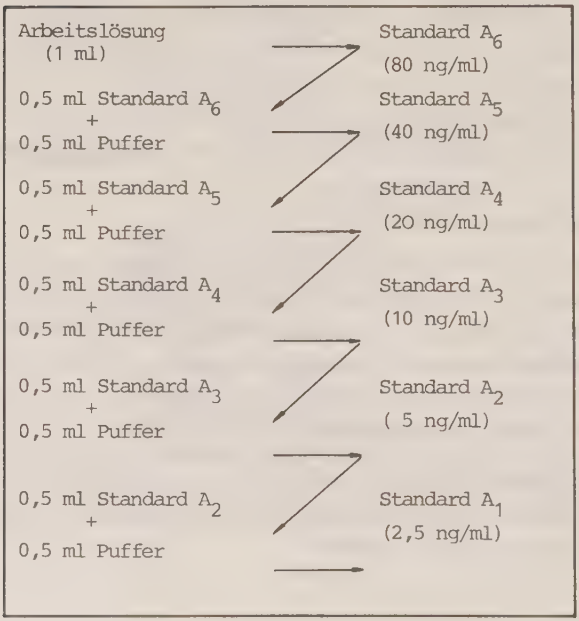
- Phosphat-Zitrat-Puffer
  Lösen der Puffertrockenmischung in 200 ml bidestilliertem Wasser

- H-3 markiertes Cortisol
  Zugabe von 10 ml Pufferlösung zum H-3 markierten Cortisol

- Cortisol-Standard
  0,1 ml Cortisol-Standard auffüllen mit Pufferlösung auf 10 ml. Die so erhaltene Arbeitslösung enthält 80 ng/ml Cortisol

- Cortisol-Antiserum (Immunosorbent)
  Auffüllen des Cortisol-Antiserums mit 11 ml Pufferlösung

- Eichlösung
  Verdünnen der Arbeitslösung (80 ng/ml) nach dem folgenden Schema:



Vorbereitung der Proben

Die eingefrorenen Serumproben wurden kurz vor Herstellung des Testansatzes aufgetaut und dann verarbeitet.

Bestimmung der Cortisol-Konzentrationen

Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.
Nach dem folgenden Schema wurden die einzelnen Reagenzlösungen zugegeben:

REAGENZIEN	TESTRÖHRCHEN (Angaben in ml)				ARBEITSSCHRITTE
	T	0	A_1-A_6	S_x	
Puffer	0,9	0,3	0,7	0,8	
Cortisol-Standard	-	-	0,1	-	
Probe	-	-	-	0,01	
Cortisol-H-3	0,1	0,1	0,1	0,1	
Immunosorbent-Suspension	-	0,1	0,1	0,1	Während des Abpipettierens muß die Immunosorbent-Suspension mit Hilfe des teflonüberzogenen Eisenstäbchens und einem Magnetrührer gerührt werden.
	-	x	x	x	Mit dem Vibrationsmischer gut durchmischen und 30 min. bei Raumtemperatur (15-27°) inkubieren.
	-	x	x	x	Bei mind. 1500 g für 5-10 min. bei Raumtemperatur zentrifugier.
	x	x	x	x	0,5 ml des Überstandes in Zählfläschchen pipettieren, die 10 ml eines Szintillationscocktails enthalten.
	x	x	x	x	Messung der Radioaktivität

T : Gesamtaktivität
A_1-A_6: Eichlösung
0 : Nullpunkt der Kurve
S_x : Proben

Berechnung der Ergebnisse

Für die Berechnung der Serumkonzentration wurde die Aktivität des freien, nicht an Antikörper gebundenen Cortisols gemessen.

- Errechnung der Netto-Durchschnittszählrate für jede Mehrfachbestimmung

- Errechnung der Bindungskapazität des Analysesystems (BK %)

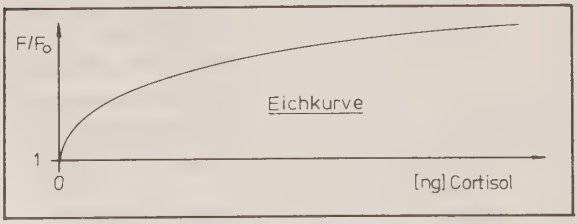
$$BK\ \% = 1 - \frac{\text{Durchschnittszählrate O}}{\text{Durchschnittszählrate T}} \times 100$$

Die Bindungskapazität muß zwischen 25 - 40 % liegen.

- Errechnung der Durchschnittszählraten für jede Eichlösung

$$F/F_O = \frac{\text{Durchschnittszählrate } A_1\text{-}A_6}{\text{Durchschnittszählrate 0}} \quad \text{(Standard)}$$

- Erstellung der Eichkurve auf linear/linear-Papier



- Berechnung der Quotienten für die einzelnen Proben

$$F/F_o \text{ (Probe)} = \frac{\text{Durchschnittszählrate } S_x}{\text{Durchschnittszählrate } O}$$

- Bestimmung der Cortisol-Konzentration der einzelnen Proben anhand der Eichkurve

4.2. Insulin-Bestimmung

Die Insulin-Bestimmungen wurden mit einem Radioimmunoassay der Firma Pharmacia Diagnostics AB Uppsala/Schweden (Name des Tests: Phadebas^{R}, Insulintest) durchgeführt.
Bei dieser radioimmunologischen Methode konkurrieren das radioaktiv markierte Insulin (^{125}J-Insulin) und das nicht markierte Insulin (Standard, Probe) um den Antikörper. Insulin-Antikörper waren an Sephadex-Partikel kovalent gebunden (Immunosorbent, Sephadex-Anti-Insulin-Komplex). Nach der Inkubationszeit wurde durch Zentrifugation das gebundene Insulin vom ungebundenen getrennt und anschließend gewaschen. Die Radioaktivität der an Sephadex-Partikel gebundenen markierten Insuline wurde danach gemessen. Mit zunehmendem Insulingehalt der Probe in der Inkubationsmischung nahm die vom Sephadex-Anti-Insulin-Komplex aufgenommene Radioaktivität ab (siehe Abb. 4.3.).

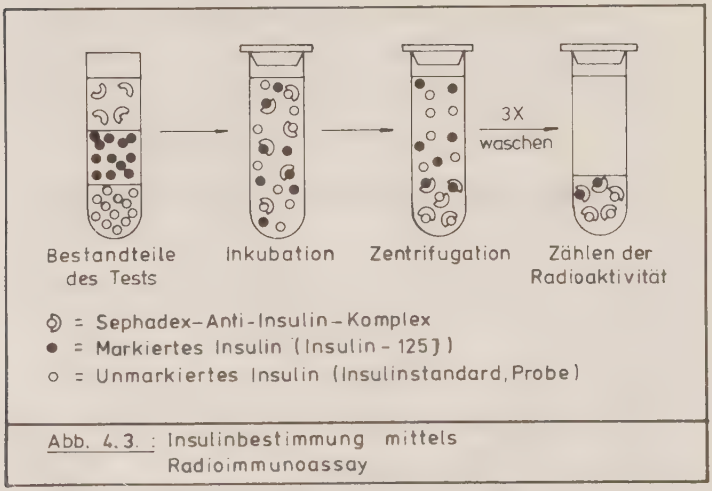


Abb. 4.3.: Insulinbestimmung mittels Radioimmunoassay

Geräte

Folgende Geräte wurden für die Insulin-Bestimmung benutzt:

- Mikropipetten (Eppendorf); 0,01, 0,1, 0,2, 1,0 ml
- Magnet-Rührer
- Schüttler
- Zentrifuge (> 2000 g)
- Gammazähler

Reagenzien

Jede Packung des RIA enthielt Reagenzien für 100 Bestimmungen. Mit einem Reagenziensatz konnten bei einmaliger Benutzung 40 Patienten-Seren in Doppelbestimmungen untersucht werden.

- Sephadex-Anti-Insulin-Komplex mit Antikörpern aus Meerschweinchen, lyophilisiert
- Insulin-Standard, 320 µU/ml, lyophilisiert
- Insulin-^{125}J, 8 ng, 3 µCi (bei Herstellungsdatum), lyophilisiert
- Puffersubstanz, 4,2 g, trockenes Pulver

Herstellung der Lösungen

- Pufferlösung
  Lösen der Puffersubstanz in 200 ml bidestilliertem Wasser, dies ergibt einen Puffer vom pH-Wert 7,4

- Sephadex-Anti-Insulin-Komplex
  Lösen des Sephadex-Anti-Insulin-Komplexes mit 100 ml Puffer unter ständigem Rühren

- Insulin-Standard
  Zugabe von 4,0 ml bidestilliertem Wasser zum lyophilisierten Insulin-Standard

- Insulin-^{125}J

  Zugabe von 10 ml Puffer zum lyophilisierten Insulin-^{125}J

- Eichlösung

  Insulin-Standard-Lösung (320 µU/ml) mit Pufferlösung nach Schema verdünnen

Insulin-Eichlösung	Gehalt		Endkonzentration Insulin µU/ml	Endvolumen ml
	Puffer ml	Insulin ml		
A	-	0,5 vom Standard	320	0,5
B	0,5	0,5 vom Standard	160	0,5
C	0,5	0,5 von B	80	0,5
D	0,5	0,5 von C	40	0,5
E	0,5	0,5 von D	20	0,5
F	0,5	0,5 von E	10	0,5
G	0,5	0,5 von F	5	1,0*
H "Leer"	0,5	-	0	0,5

*0,5 ml verwerfen

Arbeitsschritte bei der Insulin-Bestimmung

Bei der Insulin-Bestimmung wurden 3 Serien hergestellt. In der Serie I wurden Doppelbestimmungen der Eichlösungen A-H durchgeführt. In der Serie II wurden die unbekannten Proben und in der Serie III wurde die totale Radioaktivität des Testes bestimmt.

Für das Testverfahren wurden Zentrifugenröhrchen mit rundem Boden aus Plastik verwandt. Zum Pipettieren wurden Mikropipetten (Eppendorf) mit austauschbaren Plastikspitzen benutzt.

Arbeitsschritte

- Von jeder der Eichlösungen A-H in jeweils zwei der mit I bezeichneten Teströhrchen 100 µl einpipettieren.

- Von jeder unbekannten Probe in jeweils zwei der mit II bezeichneten Teströhrchen 100 µl einpipettieren.

- Jedem Teströhrchen der mit I und II bezeichneten Serien 100 µl Insulin-^{125}J zusetzen.

- In die zwei mit III bezeichneten Teströhrchen je 100 µl Insulin-^{125}J-Lösung pipettieren und die Röhrchen sofort mit einem Stopfen verschließen. Dabei keine Lösung an die Röhrchenwand bringen. Diese Röhrchen enthalten nur Insulin-^{125}J und werden nicht inkubiert, nicht zentrifugiert und nicht gewaschen, sondern lediglich zur Ermittlung der eingesetzten totalen Radioaktivität benutzt.

- Jedes der mit I und II bezeichneten Teströhrchen mit 1,0 ml der Suspension des Sephadex-Anti-Insulin-Komplexes versetzen.

- Die mit I und II gekennzeichneten Röhrchen verschließen und über Nacht bei Raumtemperatur schütteln, so daß die Partikel in Suspension bleiben.

- Die mit I und II gekennzeichneten Röhrchen bei 2000 x g während zwei Minuten zentrifugieren und dabei alle an den Stopfen haftenden Tropfen abschleudern. Stopfen abnehmen.

- Zentrifugieren der Röhrchenserien I und II und danach den Überstand bis auf eine Höhe von etwa 5 mm über dem Röhrchenboden so absaugen, daß keine Partikel mitgerissen werden.

- Waschen der Teströhrchen (dreimal)
  - Die Teströhrchen der Serien I und II mit je 2 ml 0,9 %-iger Kochsalzlösung versetzen.
  - Die Röhrchenserien I und II für zwei Minuten bei 2000 x g zentrifugieren.
  - Überstand absaugen.

- Die Radioaktivität jedes der mit I, II und III gekennzeichneten Teströhrchen in einem Gammazähler messen. Zur Ermittlung des Nulleffektes wird ein leeres Teströhrchen eingesetzt.

Berechnung der Ergebnisse

- Die Zählraten jeder Eichlösung in Prozent auf die mittlere Zählrate der Leerwert-Probe beziehen. Den Nulleffekt von den Zählraten abziehen.

$$Y = \frac{\text{Zählraten der Eichlösungen oder der unbekannten Proben}}{\text{mittlere Zählrate "Leer"}} \times 100$$

- Die so für die Eichlösung errechneten Prozentwerte gegen den Logarithmus der Insulinkonzentration auf ein linear/logarithmisches-Papier auftragen und die Eichkurve zeichnen.

- Wie bei den Eichlösungen die Zählraten jeder unbekannten Probe in Prozent auf die mittlere Zählrate der Leerwert-Probe beziehen.

- Die Insulinkonzentration in µU/ml für jede der zu bestimmenden Proben direkt aus der Eichkurve ablesen.

- Zur Kontrolle der Funktionsfähigkeit des Testansatzes prüfen, ob die mittlere Zählrate der Leerwert-Probe bei Inkubation über Nacht im Bereich zwischen 15 und 30 % der mittleren Zählrate der total zugesetzten Aktivität (Röhrchenserie III) liegt.

$$Y = \frac{\text{mittlere Zählrate "Leer"}}{\text{mittlere Zählrate der total zugesetzten Aktivität}} \times 100$$

4.3. Somatotropin-Bestimmung

Die Messung der STH-Spiegel erfolgte durch einen Radioimmunoassay der Firma CEA-IRE-SORIN (Best.-Zeichen: HGHK).
Wesentliche Aufarbeitungsschritte bei diesem Radioimmunoassay waren:

- Inkubation mit STH-Antiserum bei 37° C für 24 Stunden
- Inkubation mit präzipitierendem Antiserum für 1 Stunde bei 37° C.
- Zentrifugieren bei Raumtemperatur und Zählung der Radioaktivität der Präzipitate.

Geräte

- Mikropipetten mit auswechselbaren Plastikspitzen (Eppendorf) 0,1; 0,2; 1,0 ml
- Vibrationsmixer
- Gammazähler
- Plastikröhrchen
- Zentrifuge ($>$ 1500 g)

Reagenzien

- ^{125}J markiertes STH
- STH-Standard
- STH-Antiserum
- Borat-Puffer 0,13 M; pH 8,4; 0,5 % Benzol-sulfonsäure

Herstellung der Lösungen

Für die Herstellung der Lösungen wurde nur bidestilliertes Wasser benutzt. Die Lösungen wurden vor jedem Test wie folgt hergestellt:

- Borat-Puffer
  Lösen des Puffers in 200 ml bidestilliertem Wasser.

- ^{125}J markiertes STH
  Lösen des lyophilisierten ^{125}J markierten STH mittels 10 ml bidestilliertem Wasser.

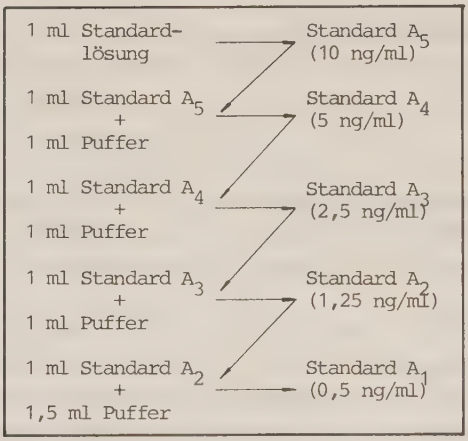
- STH-Standard
  Zugabe von 2 ml bidestilliertem Wasser zum STH-Standard. 1 ml STH-Standard-Lösung enthält 10 ng.

- STH-Antiserum
  Zugabe von 10 ml bidestilliertem Wasser zum STH-Antiserum. Die Bindungskapazität muß zwischen 30 und 50 % liegen.

- Human-Albumin-Serum
  Zugabe von 10 ml bidestilliertem Wasser zum Human-Albumin-Serum.

- Herstellung der Eichkurve

Verdünnen der Standardlösung nach folgendem Schema:



Bestimmung der STH-Konzentration

Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Nach folgendem Schema wurden die einzelnen Reagenzlösungen zugegeben:

REAGENZIEN	TESTRÖHRCHEN (Angaben in ml)				ARBEITSSCHRITTE
	T	O	A_1-A_5	S_x	
Puffer	-	0,1	-	-	Durchmischung der Komponenten und Inkubation bei 37° C für 6 Stunden
STH-Standard	-	-	0,1	-	
Probe	-	-	-	0,1	
STH-Antiserum	-	0,1	0,1	0,1	
Human-Albumin-Serum	-	0,1	0,1	0,1	
^{125}J-markiertes STH	0,1	0,1	0,1	0,1	Durchmischung mit Vibrationsmixer und Verschluß der Teströhrchen. Danach Inkubation bei 37° C für 18 Stunden
Präzipitierende Antiserum-Lösung	-	0,1	0,1	0,1	Durchmischung mit Vibrationsmixer und Inkubation bei 37° C für 1 Stunde.
	-	x	x	x	Bei Raumtemperatur Zentrifugation bei 1500-2000 g, 10 min.
	-	x	x	x	Abgießen des Überstandes
Puffer	-	0,5	0,5	0,5	
	-	x	x	x	Zentrifugation bei 1500-2000 g, 10 min. bei Raumtemperatur
	-	x	x	x	Abgießen des Überstandes
	x	x	x	x	Messung der Radioaktivität

T = Gesamtaktivität A_1 - A_5 = Eichlösung
O = Nullwert S_x = Proben

Berechnung der Ergebnisse

Für die Berechnung der Serumkonzentration wurde die Aktivität des am Präzipitat gebundenen STH gemessen.

- Errechnung der Netto-Durchschnittszählrate für jede Mehrfachbestimmung

- Errechnung der Bindungskapazität des Analysesystems

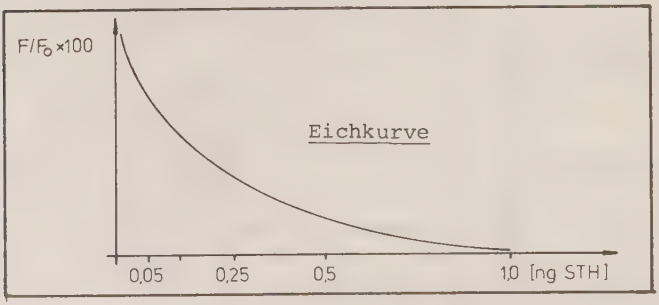
$$BK\ \% = \frac{\text{Durchschnittszählrate 0}}{\text{Durchschnittszählrate T}} \times 100$$

Die Bindungskapazität muß 30 - 50 % betragen.

- Errechnung der Quotienten für die Eichkurve und die Proben

$$F/F_o = \frac{\text{Zählrate des Standards oder Probe}}{\text{Durchschnittszählrate 0}} \times 100$$

- Erstellung der Eichkurve auf linear/linear-Papier



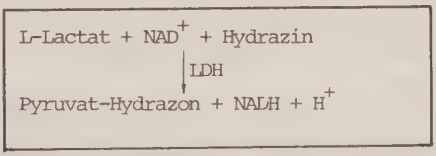
- Ablesen der STH-Konzentration anhand der Eichkurve

4.4. Lactat-Bestimmung

Die Lactat-Bestimmung in den einzelnen Blutproben der Patienten wurde mit Hilfe der enzymatischen Methode durchgeführt. Dabei wurde der Test der Firma Boehringer Mannheim GmbH (Biochemica-Test-Combination, L-Lactat, Best.-Nr.: 15972) benutzt.

Prinzip des Testes

Das L-Lactat wird in einer von der Lactat-Dehydrogenase katalysierten Reaktion durch NAD^+ zu Pyruvat oxydiert. Damit man L-Lactat bestimmen kann ist es notwendig, die Reaktionsprodukte - Pyruvat und Protonen - ständig aus dem Gleichgewicht zu entfernen. Zu diesem Zweck wird ein Puffer und Hydrazin dem Reaktionsgemisch beigegeben. Der Puffer sorgt dabei für das alkalische Milieu von pH 9,5 und fängt die Protonen ab. Das Hydrazin fängt das Pyruvat als Hydrazon ab.
Durch die Zugabe des Puffers und des Hydrazins wird die Reaktion völlig auf die Seite des Pyru-



vats und des NADH verschoben. Das bei dieser Reaktion gebildete NADH ist äquivalent der vorhanden gewesenen L-Lactat-Menge. Die gebildete Menge an NADH wird aufgrund seiner Adsorption bei Hg 366, Hg 344 oder Hg 340 nm gemessen.

Geräte

Folgende Geräte wurden für die Bestimmung des L-Lactats benutzt:

- Mikropipetten (Eppendorf) 0,01; 0,1; 0,5; 1,0 ml
- Zentrifuge (ca. 3000 U/min)
- Photometer (Eppendorf)
- Wasserbad
- Vibrationsmixer

Reagenzien

Zu diesem Test gehörten folgende Reagenzien:

- Puffer/Hydrazin
- NAD^+
- LDH
- Perchlorsäure (zur Enteiweißung)

Herstellung der Lösungen

Für die Herstellung der Lösungen wurde nur bidestilliertes Wasser benutzt. Die Lösungen wurden vor jedem Test wie folgt hergestellt:

- Verdünnen des Puffer/Hydrazin-Gemisches (0,5 M Glycerinpuffer, pH = 9,0; 0,4 M Hydrazin) mittels bidestilliertem Wasser auf 75 ml (Flasche 1)
- NAD^+ mit 7 ml bidestilliertem Wasser lösen. Die Lösung enthält 27 mM NAD^+ (Flasche 2).
- Die LDH-Suspension (2 mg LDH/ml) unverdünnt verwenden

Enteiweißung

In das jeweils für die einzelne Probe vorgesehene Zentrifugenröhrchen wurde 1,0 ml Perchlorsäure (ca. 0,6 N) pipettiert und 0,5 ml Blut (aus einer ungestauten Vene) gegeben. Das Gemisch wurde gut geschüttelt (Vibrationsmixer) und anschließend 10 Minuten bei ca. 3000 U/min. zentrifugiert.

Bestimmungsansatz:

In die einzelnen Reagenzgläser wurden in der folgenden Reihenfolge nachstehende Substanzen pipettiert:

	Leerwert	Probe
Lösung 1 (Puffer/Hydrazin)	1,00 ml	1,00 ml
Überstand nach Enteiweißung	-	0,10 ml
Perchlorsäure (ca. 0,6 N)	0,10 ml	-
Lösung 2 (NAD^+)	0,10 ml	0,10 ml
Suspension 3 (LDH-Suspension)	0,01 ml	0,01 ml

Die Lösungen gut mischen und genau 1 Stunde bei 25° C im Wasserbad stehen lassen. Danach den Inhalt in eine Glasküvette (1 cm Schichtdicke) gießen und die Extinktion der Probe (E_p) und des Leerwertes (E_L) gegen Luft messen. $E_p - E_L = \Delta E$

Berechnung der L-Lactat-Konzentration

Die Berechnung der L-Lactat-Konzentration im venösen Blut ließ sich - nachdem ΔE bestimmt worden war - wie folgt berechnen:

$$C = 94{,}1 \times E_{366\ nm} \quad [mg/100\ ml]$$

oder

$$C = 10{,}42 \times E_{366\ nm} \quad [mMol/l\ ]$$

4.5. Blutzucker-Bestimmung

Bevor die Blutzucker-Konzentration gemessen werden konnte, mußte die Vollblut-Probe enteiweißt werden. Zu 0,05 ml Vollblut wurde zu diesem Zweck 0,5 ml Perchlorsäure (0,33 molar) gegeben.
Die Bestimmung der Blutzucker-Konzentrationen erfolgte mit dem Autoanalyser der Medizinischen Klinik in Marburg. Das Gerät arbeitete nach dem O-Toluidin-Verfahren.
Bei diesem Verfahren bildet Glucose bei Erhitzung in saurer Lösung mit O-Toluidin einen grünen Farbstoff. Die Farbintensität wird photometrisch gemessen. Aus der Extinktion kann die Glucosekonzentration errechnet werden, da die Extinktion der Glucosekonzentration proportional ist.
Können die Reaktionsbedingungen (Dauer der Erhitzung, Dauer der Abkühlung, Zeitpunkt der Ablesung) nicht konstant gehalten werden, müssen Standardlösungen mitgeführt werden. Die für die Standardlösung ermittelten Extinktionen stellen dann die Berechnungsgrundlage dar.

5. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte unter Verwendung der STUDENT-Verteilung (t-Verteilung). Bei kleinen Stichproben zur Unterscheidung zweier Mittelwerte findet dieses Verteilungsgesetz seine Anwendung. Die STUDENT-Verteilung ist stetig, symmetrisch, glockenförmig und mit einem Variationsbereich von $-\infty$ bis $+\infty$. Unabhängig ist die STUDENT-Verteilung vom arithmetischen Mittel der Grundgesamtheit und deren Standardabweichungen. Die Form der Student-Verteilungskurve wird durch den Freiheitsgrad ($\nu = n-1$) bestimmt. Je größer ν (Freiheitsgrad) wird, je mehr nähert sich die STUDENT-Verteilungskurve der Normalverteilungskurve. Bei kleinen Freiheitsgraden kommt es durch Abflachung der Kurve zu einer Verschiebung der Wahrscheinlichkeiten vom zentralen in den peripheren Kurventeil.
Berechnungsgrundlage für die STUDENT-Verteilung sind die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen.
Der Mittelwert eines Kollektivs errechnet sich als Quotient aus der Summe aller Einzelwerte x_N dividiert durch die Gesamtzahl N.

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum (x_1, x_2, x_3 \ldots . x_N)$$

Die Standard-Abweichung wird als mittlere quadratische Abweichung vom Mittelwert berechnet.

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x-\bar{x})^2}{N-1}}$$

Zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit p wird bei der STUDENT-Verteilung die Zahl t berechnet. Die Zahl t errechnet sich aus der Differenz der Mittelwerte zweier Stichproben und der Standardabweichung s_D dieser Mittelwertdifferenz.

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{s_D}$$

Die Standardabweichung der Mittelwertdifferenz s_D errechnet sich aus der Quadratwurzel der Summe der Streuungen $s^2_{\bar{x}}$ und $s^2_{\bar{x}'}$ der Mittelwerte $\bar{x}$ und $\bar{x}'$.

Die Streuung $s^2_{\bar{x}}$ ist die quadrierte Standardabweichung $s_{\bar{x}}$.

$$s_D = \sqrt{s^2_{\bar{x}} + s^2_{\bar{x}'}}$$

Die Signifikanz wird durch die Wahrscheinlichkeit p ausgedrückt. Ein signifikanter Unterschied zwi-

schen Einzelwerten eines Kollektivs und einem Vergleichskollektiv liegt dann vor, wenn $p < 0,05$ ist.
Die Wahrscheinlichkeit p wurde aus einer Tabelle für STUDENT-Verteilung abgelesen (Wissenschaftliche Tabellen Fa. Geigy 7. Auflage 1968).
Die Berechnung von t erfolgte mit dem Computer Olivetti Programma 101.
Eine Signifikanzberechnung wurde innerhalb dieser Arbeit ab n = 5 Probanden vorgenommen.

6. DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

Innerhalb dieser Arbeit wurde bei 24 Versuchspersonen der Einfluß des Somatostatins auf verschiedene Parameter des Blutes anhand von vier unterschiedlichen Testanordnungen untersucht. Deshalb wurden die Versuchspersonen in vier Gruppen (I-IV) untergliedert. Die Patienten der Gruppe I wurden in zwei Untergruppen unterteilt, wobei das Einteilungskriterium der Nüchternblutzucker vor Testbeginn war. Es wurde eine sogenannte normoglykämische und eine sogenannte hyperglykämische Gruppe gebildet. Die normoglykämische Gruppe wurde nochmals nach weiblichen und männlichen Testpersonen aufgetrennt (siehe Abb. 6.1.). Die Untergliederung der Gruppe I (normoglykämisch, weiblich, männlich; hyperglykämisch) sollte zeigen, ob unterschiedliche Reaktionen während der Somatostatin-Infusion in den Einzelgruppen zu finden sind. Folgende Parameter wurden in den einzelnen Blutproben gemessen:

- Blutzucker
- Cortisol
- Lactat
- Insulin*

Die Ergebnisse dieser Arbeit werden auf den folgenden Seiten entsprechend dieser Gliederung referiert. Bei den Ergebnissen wurden die Mittelwerte der einzelnen Messungen errechnet, die so die Grundlage für den Vergleich zwischen den Vor- und Somatostatinversuchen darstellten.

*nur bei einem Teil der Versuchspersonen untersucht.

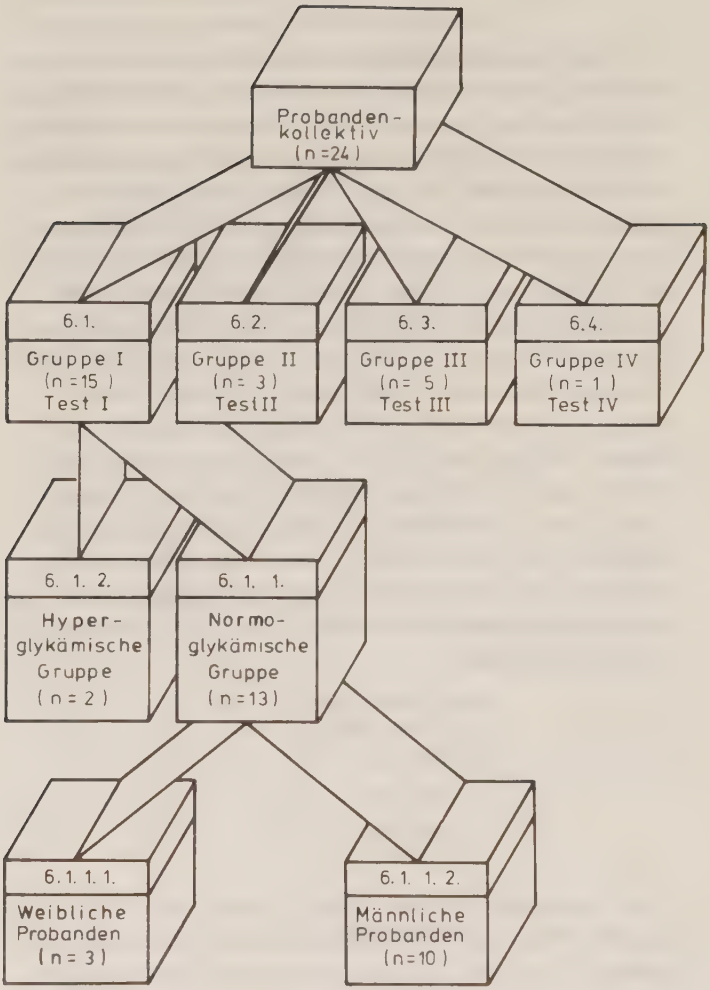


Abb 6.1 : Aufteilung des Probandenkollektivs

6.1. Gruppe I

6.1.0.1. Blutzucker

Für die 15 Probanden der Gruppe I ergaben die Mittelwerte der Blutzuckerspiegel folgende Konzentrationsverläufe im Vorversuch und unter Somatostatin-Infusion:
Im Vorversuch war bis 90 Minuten nach Testbeginn ein spontaner Abfall der Blutzuckerspiegel feststellbar (0 Minuten: 89,7 mg/100 ml; 90 Minuten: 83,8 mg/100 ml; Differenz: 5,9 mg/100 ml). Dann stieg der Blutzuckerspiegel wieder an (120 Minuten: 87,5 mg/100 ml; Anstieg: 3,7 mg/100 ml). In den nachfolgenden Messungen blieb die Blutzuckerkonzentration konstant oder war geringfügig erniedrigt.

Die Mittelwerte der Somatostatin-Versuche ergaben einen stärkeren Blutzuckerspiegelabfall vor der intravenösen Synacthen^{R}-Injektion (0 Minuten: 88,0 mg/100 ml; 60 Minuten: 77,7 mg/100 ml; Differenz: 10,3 mg/100 ml). Anschließend konnte ein größerer Anstieg der Blutzuckerkonzentrationen bis 120 Minuten nach Testbeginn beobachtet werden (60 Minuten: 77,7 mg/100 ml; 120 Minuten: 89,5 mg/100 ml; Differenz: 11,8 mg/100 ml). Bis Testende wurden dann gleichbleibende bzw. geringfügig erhöhte Werte gemessen (siehe Tab. 6.1., Abb. 6.2.).

Tab. 6.1.: - Gruppe I
- Blutzuckerspiegel in mg/100 ml
- n = 15 Probanden
- Untersuchung nach Test I
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Probanden \ Minuten		0	30	60	90	120	150	180
Mö. H.	1.	82	80	78	72	73	78	70
	2.	77	68	57	65	80	70	60
Lü. W.	1	96	94	91	75	92	93	94
	2.	95	89	87	93	95	100	99
Rü. A.	1.	83	80	79	75	78	62	75
	2.	86	74	62	78	73	63	84
Ro. H.	1.	89	85	75	89	88	97	86
	2.	100	83	83	86	82	85	85
Schn. A.	1.	80	66	68	75	78	76	74
	2.	82	75	68	55	87	85	72
Ne. E.	1.	90	93	88	79	83	87	92
	2.	97	82	87	78	84	80	103
Bi. R.	1.	92	75	75	78	85	77	80
	2.	95	82	87	92	114	114	107
Schi. H.	1.	75	80	80	78	80	82	77
	2.	75	62	82	85	98	96	95
Schn. M.	1.	90	86	100	81	85	92	90
	2.	63	76	75	75	75	75	75
Ra. M.	1.	90	80	80	82	80	78	83
	2.	90	89	90	87	75	75	76
La. D.	1.	65	70	66	75	77	80	84
	2.	70	46	45	70	77	69	71
Gr. E.	1.	74	74	73	74	78	80	75
	2.	75	60	30	40	43	72	64
Fö.	1.	81	80	78	82	78	75	81
	2.	75	57	52	88	90	92	78
Ma. M.	1.	115	110	105	105	110	106	105
	2.	95	92	95	105	121	125	130
Ma. J.	1.	144	148	141	137	148	149	140
	2.	145	151	165	150	149	145	170
Gesamt	1.	1346	1300	1277	1257	1313	1312	1306
Mittelwert $\bar{x}$	1.	89,7	86,7	85,1	83,8	87,5	87,5	87,1
σ	1.	± 18,9	± 20,0	± 18,9	± 16,8	± 18,9	± 20,1	± 17,3
Gesamt	2.	1320	1186	1165	1247	1343	1346	1378
Mittelwert $\bar{x}$	2.	88,0	79,1	77,7	83,1	89,5	89,7	91,9
σ	2.	± 19,3	± 23,9	± 30,7	± 24,6	± 24,5	± 23,1	± 28,0

Blutentnahme [min]			0	30	60	90	120	150	180
Blutzucker	1.	●	89,7	86,7	85,1	83,8	87,5	87,5	87,1
[mg / 100 ml]	2.	△	88,0	79,1	77,7	83,1	89,5	89,7	91,9

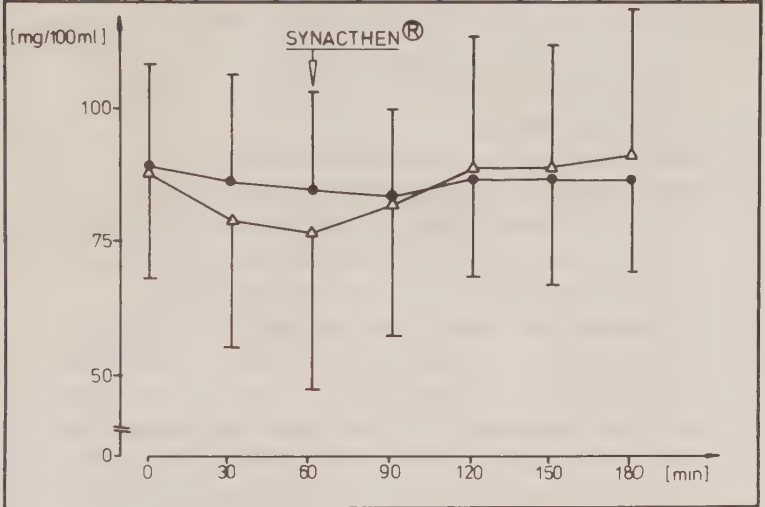


Abb. 6.2. : – Gruppe I
– Blutzuckerspiegel in mg / 100ml
– n=15 Probanden
– Untersuchung nach Test I
– ● Vorversuch
– △ Somatostatin - Versuch

6.1.0.2. Plasma-Cortisol

Für die 15 Probanden der Gruppe I ergaben die Mittelwerte der Plasma-Cortisol-Spiegel folgende Konzentrationsverläufe im Vorversuch und Somatostatin-Versuch:

Sowohl beim Vorversuch als auch beim Somatostatin-Versuch kam es bis zur intravenösen Injektion des Synacthens^{R} zu einem kontinuierlichen Abfall der Plasma-Cortisol-Konzentration (Vorversuch/Somatostatin-Versuch: 0 Minuten: 20,8/17,2 µg/100 ml; 60 Minuten: 13,2/10,2 µg/100 ml; Differenz: 7,6/7,0 µg/100 ml).
Nach Injektion des Synacthens^{R} erfolgte eine starke Zunahme der Plasma-Cortisol-Konzentration (Vorversuch/Somatostatin-Versuch: 60 Minuten: 13,2/10,2 µg/100 ml; 90 Minuten: 41,3/40,5 µg/100 ml; Differenz: 28,1/30,3 µg/100 ml).
Im Anschluß an diesen steilen Anstieg erfolgte sowohl beim Vorversuch als auch beim Somatostatin-Versuch bis Testende ein geringerer kontinuierlicher Anstieg der Plasma-Cortisol-Konzentration (Vorversuch/Somatostatin-Versuch: 90 Minuten: 41,3/40,5 µg/100 ml; 180 Minuten: 50,7/50,9 µg/100 ml; Differenz: 9,4/10,4 µg/100 ml)(siehe Tab. 6.2., Abb. 6.3.). Ein signifikanter Unterschied zwischen den im Vorversuch und im Somatostatin-Versuch gemessenen Werten konnte nicht errechnet werden.

Tab. 6.2.: - Gruppe I
- Plasma-Cortisol-Spiegel in µg/100 ml
- n = 15 Probanden
- Untersuchung nach Test I
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Probanden \ Minuten		0	30	60	90	120	150	180
Mö. H.	1.	13,9	9,3	7,7	28,8	25,6	24,5	30,5
	2.	9,8	5,9	5,0	21,3	22,7	19,5	21,3
Lü. W.	1.	14,2	7,0	6,4	14,3	15,8	24,2	16,3
	2.	15,7	6,7	6,4	14,3	25,8	24,2	18,7
Rü. A.	1.	9,6	6,9	6,3	33,2	26,6	31,3	33,2
	2.	12,3	8,3	5,2	34,2	27,2	37,5	36,4
Ro. H.	1.	23,3	18,8	18,8	55,3	44,7	67,7	40,0
	2.	17,7	15,7	12,0	36,3	40,0	36,3	50,0
Schi. H.	1.	14,8	16,7	13,5	44,7	36,3	56,3	49,3
	2.	20,2	13,5	10,2	56,3	43,0	56,3	49,3
La. D.	1.	13,0	14,0	13,0	33,0	44,7	50,0	44,7
	2.	40,0	25,2	17,7	23,3	44,7	50,0	65,0
Schn. A.	1.	17,7	13,0	10,6	33,0	33,0	36,3	36,3
	2.	9,7	9,3	9,7	27,5	25,2	30,0	33,0
Ra. M.	1.	36,3	27,5	21,7	50,0	56,3	65,0	65,0
	2.	12,5	14,8	12,5	50,0	44,7	50,0	50,0
Ne. E.	1.	21,7	14,2	15,7	44,7	44,7	50,0	65,0
	2.	17,7	13,5	10,2	36,3	65,0	56,3	65,0
Gr. E.	1.	23,3	17,7	14,2	44,7	44,7	56,3	65,0
	2.	20,2	16,7	13,0	65,0	56,3	50,0	76,7
Fö. W.	1.	21,6	11,9	5,4	33,2	55,3	49,3	61,7
	2.	6,7	7,5	5,0	20,0	33,2	25,0	33,2
Bi. R.	1.	11,3	9,7	9,2	49,3	33,2	45,3	50,6
	2.	19,0	13,0	9,7	66,7	71,7	65,3	61,7
Schn. M.	1.	37,0	31,0	13,8	66,7	76,7	76,7	76,7
	2.	15,0	13,0	9,7	62,7	66,7	76,7	71,7
Ma. M.	1.	37,8	34,2	31,8	61,2	74,0	75,8	75,8
	2.	22,5	15,8	12,3	54,0	75,8	61,2	75,8
Ma. J.	1.	16,8	13,7	10,0	28,0	26,5	39,0	51,0
	2.	18,5	18,5	14,5	39,0	44,5	59,0	55,0
Gesamt	1.	312,3	245,6	198,1	620,1	638,1	747,7	761,1
Mittelwert $\bar{x}$	1.	20,8	16,4	13,2	41,3	42,5	49,8	50,7
σ	1.	± 9,4	± 8,4	± 6,9	±14,0	±17,4	±16,9	± 17,5
Gesamt	2.	257,5	197,4	153,1	606,9	686,5	697,3	762,8
Mittelwert $\bar{x}$	2.	17,2	13,2	10,2	40,5	45,8	46,5	50,9
σ	2.	± 7,8	± 5,1	± 3,7	±17,6	±17,7	±16,9	±19,0

Blutentnahme [min]			0	30	60	90	120	150	180
Cortisolwerte	●	1.	20,8	16,4	13,2	41,3	42,5	49,8	50,7
[µg/100 ml]	Δ	2.	17,2	13,2	10,2	40,5	45,8	46,5	50,9

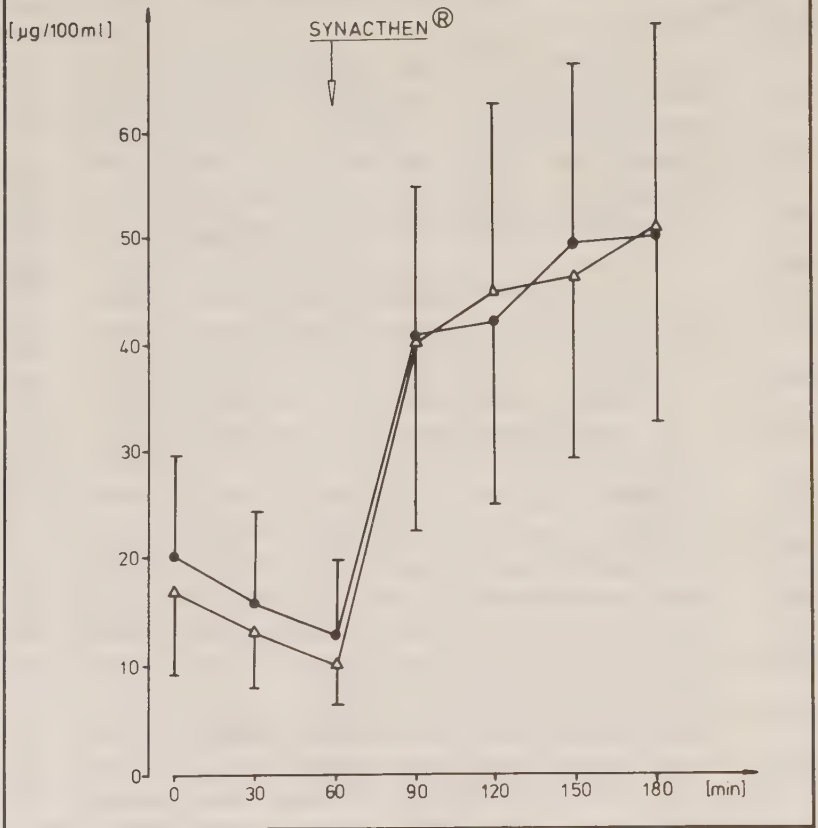


Abb. 6.3.: – Gruppe I
– Plasma-Cortisolspiegel in µg/100ml
– n= 15 Probanden
– Untersuchung nach Test I
– ● Vorversuch
– Δ Somatostatin-Versuch

6.1.0.3. Lactat

Die Auswertung der Mittelwerte zeigte, daß die Lactatkonzentration bei den 15 Probanden der Gruppe I durch die Somatostatin-Infusion und auch durch die intravenöse Synacthen^{R}-Injektion nicht zu beeinflussen war. Sowohl im Vorversuch als auch im Somatostatin-Versuch ließen sich kontinuierlich abfallende Lactat-Spiegel ermitteln (Vorversuch/Somatostatin-Versuch: 0 Minuten: 10,4/ 11,2 mg/100 ml; 180 Minuten: 9,5/10,0 mg/100 ml) (siehe Tab. 6.3., Abb. 6.4.).

Blutentnahme[min]			0	30	60	90	120	150	180
Lactatwerte	●	1.	10,4	9,7	9,9	9,9	9,6	9,5	9,5
[mg/100ml]	△	2.	11,2	10,9	10,2	10,4	10,5	10,0	10,0

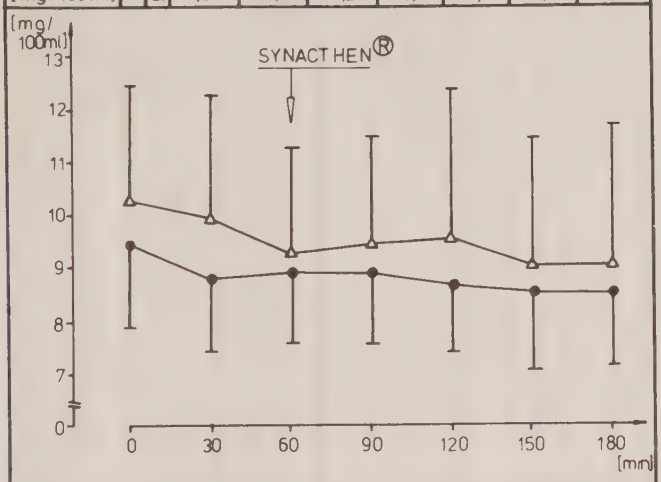


Abb. 6.4.: - Gruppe I
- Lactatspiegel in mg/100ml
- n=15 Probanden
- Untersuchung nach Test I
- ● Vorversuch
- △ Somatostatin - Versuch

Tab. 6.3.: - Gruppe I
- Lactatspiegel in mg/100 ml
- n = 15 Probanden
- Untersuchung nach Test I
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Probanden \ Minuten		0	30	60	90	120	150	180
M- H.	1.	10,5	9,9	9,3	10,7	10,1	9,5	9,5
	2.	8,3	7,8	8,2	10,3	7,8	6,8	8,7
Lü. W.	1.	9,3	8,7	8,9	8,7	9,1	8,7	8,3
	2.	9,1	8,1	8,4	8,1	9,3	7,0	6,2
Rü. A.	1.	8,3	7,2	7,2	8,5	7,8	7,2	8,1
	2.	11,5	11,3	11,1	10,7	11,5	11,7	11,5
Ro. H.	1.	10,5	9,7	10,9	11,3	10,9	11,7	11,9
	2.	11,7	11,7	11,3	10,3	10,9	10,7	9,7
Schi. H.	1.	11,3	10,7	9,7	9,7	9,4	9,9	9,9
	2.	13,3	12,3	11,1	11,5	10,7	9,5	9,9
La. D.	1.	11,3	10,1	10,1	9,9	9,3	9,7	9,3
	2.	13,5	12,7	12,1	12,9	12,3	10,9	11,5
Schn. A.	1.	10,3	10,7	9,7	9,5	8,9	8,7	8,5
	2.	9,7	9,1	9,5	8,9	8,7	9,5	8,7
Ra. M.	1.	7,8	7,4	8,3	8,3	8,7	7,4	8,7
	2.	6,4	6,6	6,4	6,8	7,2	7,0	6,4
Ne. E.	1.	10,3	9,3	9,5	9,3	9,3	9,5	8,9
	2.	12,5	11,7	9,3	8,7	9,3	9,5	9,7
Gr. E.	1.	13,5	11,9	11,7	13,1	12,7	12,7	12,1
	2.	13,1	14,3	13,7	14,5	16,1	14,9	15,5
Fö. W.	1.	9,7	10,7	10,7	10,9	9,5	9,7	10,5
	2.	13,3	12,3	11,9	12,7	12,7	12,5	13,5
Bi. R.	1.	12,7	11,1	12,3	10,7	10,3	10,9	10,7
	2.	12,7	13,3	11,5	10,3	10,3	11,1	11,9
Schn. M.	1.	8,1	8,3	8,1	7,6	8,3	9,7	10,3
	2.	9,9	10,9	9,9	10,5	11,5	10,3	9,5
Ma. M.	1.	11,7	10,9	11,7	10,5	11,5	10,1	8,9
	2.	13,3	12,7	11,3	10,9	11,3	11,9	10,7
Ma. J.	1.	10,7	9,1	10,6	9,5	8,3	7,6	7,4
	2.	9,5	9,1	7,4	8,3	8,1	7,0	6,8
Gesamt	1.	156	145,7	148,7	148,2	144,1	143	143
Mittelwert $\bar{x}$	1.	10,4	9,7	9,9	9,9	9,6	9,5	9,5
σ	1.	± 1,6	± 1,4	± 1,4	± 1,4	± 1,3	± 1,5	± 1,4
Gesamt	2.	167,8	163,9	153,1	155,4	157,7	150,3	150,2
Mittelwert $\bar{x}$	2.	11,2	10,9	10,2	10,4	10,5	10,0	10,0
σ	2.	± 2,2	± 2,3	± 2,0	± 2,0	± 2,3	± 2,4	± 2,6

6.1.0.4. Insulin

Innerhalb der Gruppe I wurden bei fünf Probanden die Insulin-Spiegel im Vorversuch und Somatostatin-Versuch mittels eines Radioimmunoassay (RIA) bestimmt (siehe S. 50). Der Nüchternblutzucker lag vor Testbeginn bei diesen Probanden im normoglykämischen Bereich.

Tab. 6.4.: - Gruppe I (Teilkollektiv)
- Insulin-Spiegel in µU/ml
- n = 5 Probanden
- Untersuchung nach Test I
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Minuten / Probanden		0	30	60	90	120	150	180
Bi. R.	1.	23,5	18,0	14,0	16,0	18,5	14,0	14,5
	2.	15,0	5,5	4,0	3,5	7,5	9,0	4,5
Schn. M.	1.	11,0	5,0	5,5	5,5	3,5	5,0	5,0
	2.	9,5	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Fö. W.	1.	3,5	2,0	6,0	7,0	10,0	4,5	4,5
	2.	12,0	2,0	5,0	3,5	3,0	2,0	2,0
Ro. H.	1.	10,0	5,0	5,0	5,0	5,0	6,0	5,0
	2.	9,5	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Schi. H.	1.	29,0	33,5	25,0	27,5	24,5	25,5	25,0
	2.	16,0	5,0	5,0	5,0	5,0	18,0	24,0
Gesamt	1.	77,0	63,5	55,5	61,0	61,5	55,0	54,0
Mittelwert $\bar{x}$	1.	15,4	12,7	11,1	12,2	12,3	11,0	10,8
σ	1.	± 10,5	± 13,2	± 8,6	± 9,6	± 9,0	± 9,0	± 9,0
Gesamt	2.	62,0	19,5	21,0	19,0	22,5	36,0	37,5
Mittelwert $\bar{x}$	2.	12,4	3,9	4,2	3,8	4,5	7,2	7,5
σ	2.	± 3,0	± 1,7	± 1,3	± 1,3	± 2,1	± 6,7	± 9,3

Die Mittelwerte der gemessenen Insulinkonzentrationen zeigten sowohl im Vorversuch als auch im Somatostatin-Versuch anfangs einen Abfall der Insulin-Spiegel. Die Mittelwerte der Vorversuche gingen dann bis Testende in eine relativ konstante Phase über. Die gleichbleibenden Konzentrationen konnten beim Somatostatin-Versuch nach dem Abfall am Anfang auch festgestellt werden. Ab 120 Minuten nach Testbeginn kam es bis Testende zu einer Erhöhung der Insulin-Spiegel (siehe Tab. 6.4., Abb. 6.5.).

Blutentnahme[min]		0	30	60	90	120	150	180
Insulinwerte	● 1	15,4	12,7	11,1	12,2	12,3	11,0	10,8
[µU/ml]	△ 2	12,4	3,9	4,2	3,8	4,5	7,2	7,5

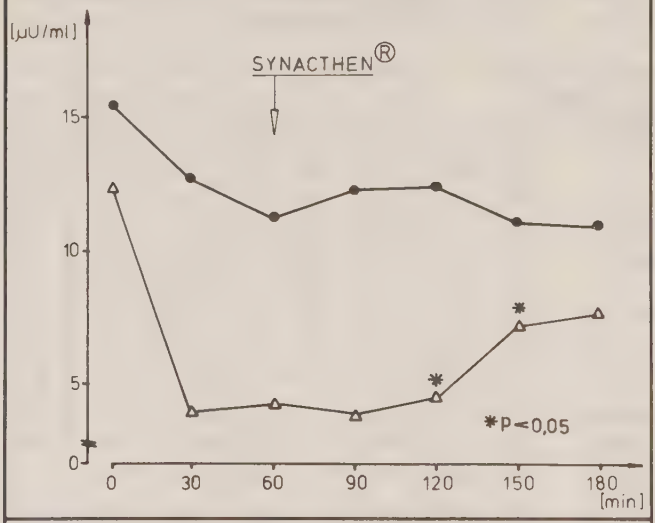


Abb. 6.5.: – Teilkollektiv der Gruppe I
– Insulinspiegel in µU/ml
– n = 5 Probanden
– Untersuchung nach Test I
– ● Vorversuch
– △ Somatostatin - Versuch

6.1.1. Ergebnisse der normoglykämischen Gruppe

6.1.1.1. Blutzucker

Die Mittelwerte der Blutzuckerspiegel der 13 Probanden der normoglykämischen Gruppe ergaben folgende Blutzuckerkonzentrationsverläufe im Vorversuch und unter Somatostatin-Infusion: Im Vorversuch war bis 90 Minuten nach Testbeginn ein spontaner Abfall der Blutzuckerspiegel festzustellen. Der Blutzuckerspiegel stieg danach wieder an und erreichte ein Plateau während der letzten drei Messungen (120, 150, 180 Minuten) des Testes. Die Mittelwerte der Somatostatin-Versuche ergaben einen stärkeren Blutzuckerspiegelabfall vor der intravenösen Synacthen^{R}-Injektion bei annähernd gleicher Ausgangslage der Blutzuckerspiegel wie im Vorversuch (Vorversuch: 83,6 mg/100 ml; Somatostatin-Versuch: 83,1 mg/100 ml). Die Differenz zwischen den beiden Blutzuckerspiegeln 60 Minuten nach Testbeginn betrug 9,6 mg/100 ml (siehe Abb. 6.6.). Bei der statistischen Auswertung durch den t-Test konnte an diesem Meßpunkt eine schwache Signifikanz ($p \leq 0{,}05$) festgestellt werden. Nach der intravenösen Injektion des Synacthens^{R} kam es zu einem Anstieg der Blutzuckerspiegel bis 120 Minuten nach Testbeginn. Im weiteren Verlauf konnten annähernd gleich hohe Blutzuckerspiegel gemessen werden. Ab der 90. Minute wurden fast die gleichen Blutzuckerkonzentrationen wie im Vorversuch gemessen (siehe Tab. 6.5., Abb. 6.6.).

Tab. 6.5.: - Normoglykämische Gruppe
- Blutzuckerspiegel in mg/100 ml
- n = 13 Probanden
- Untersuchung nach Test I
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Minuten / Probanden		0	30	60	90	120	150	180
Mö. H.	1.	82	80	78	72	73	78	70
	2.	77	68	57	65	80	70	69
Lü. W.	1.	96	94	91	75	92	93	94
	2.	95	89	87	93	95	100	99
Rü. A.	1.	83	80	79	75	78	62	75
	2.	86	74	62	78	73	63	84
Ro. H.	1.	89	85	75	89	88	97	86
	2.	100	83	83	86	82	85	85
Schn. A.	1.	80	66	68	75	78	76	74
	2.	82	75	68	55	87	85	72
Ne. E.	1.	90	92	88	79	83	87	92
	2.	97	82	87	78	84	80	103
Bi. R.	1.	92	75	75	78	85	77	80
	2.	95	82	87	92	114	114	107
Schi. H.	1.	75	80	80	78	80	82	77
	2.	75	62	82	85	98	96	95
Schn. M.	1.	90	86	100	81	85	92	90
	2.	63	76	75	75	75	75	75
Ra. M.	1.	90	80	80	82	80	78	83
	2.	90	89	90	87	75	75	76
La. D.	1.	65	70	66	75	77	80	84
	2.	70	46	45	70	77	69	71
Gr. E.	1.	74	74	73	74	78	80	75
	2.	75	60	30	40	43	72	64
Fö. W.	1.	81	80	78	82	78	75	81
	2.	75	57	52	88	90	92	78
Gesamt	1.	1087	1042	1031	1015	1055	1057	1061
Mittelwert $\bar{x}$	1.	83,6	80,2	79,3	78,1	81,2	81,3	81,6
σ	1.	$\pm$ 8,7	$\pm$ 7,9	$\pm$ 9,3	$\pm$ 4,6	$\pm$ 5,2	$\pm$ 9,2	$\pm$ 7,4
Gesamt	2.	1080	943	905	992	1073	1076	1078
Mittelwert $\bar{x}$	2.	83,1	72,5	69,6	76,3	82,5	82,8	82,9
σ	2.	$\pm$11,7	$\pm$13,2	$\pm$19,1	$\pm$15,5	$\pm$16,5	$\pm$14,5	$\pm$14,0

Blutentnahme [min]			0	30	60	90	120	150	180
Blutzuckerw.	●	1	83,6	80,2	79,3	78,1	81,2	81,3	81,6
[mg/100 ml]	△	2	83,1	72,5	69,6	76,3	82,5	82,8	82,5

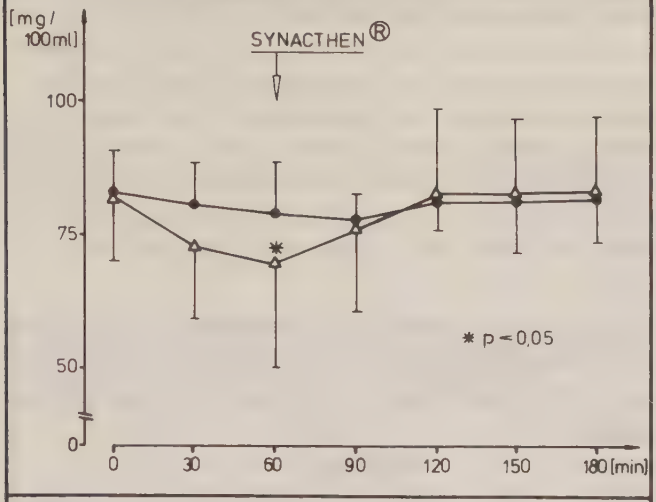


Abb. 6.6.: — Normoglykämische Gruppe
— Blutzuckerspiegel in mg/100 ml
— n = 13 Probanden
— Untersuchung nach Test I
— ● Vorversuch
— △ Somatostatin-Versuch

6.1.1.2. Plasma-Cortisol

Die Zusammenstellung der Mittelwerte der Cortisol-Spiegel der 13 Probanden der normoglykämischen Gruppe ergab folgenden Verlauf:
Bis zur intravenösen Injektion des Synacthens^{R} kam es zu einem kontinuierlichen Abfall der Cortisol-Spiegel. Dieser Abfall zeigte sich sowohl im Vorversuch als auch im Somatostatin-Versuch (Vorversuch/Somatostatin-Versuch: 0 Minuten: 19,8/16,7 µg/100 ml; 60 Minuten: 12,0/9,7 µg/100 ml).

Nach der Injektion des Synacthens^{R} kam es zu einem steilen Anstieg der Cortisol-Spiegel beim Vorversuch und Somatostatin-Versuch (Vorversuch/Somatostatin-Versuch: 90 Minuten: 40,8/ 39,5 µg/100 ml). Im Anschluß an diesen steilen Anstieg erfolgte ein langsamerer kontinuierlicher Anstieg beim Vorversuch und Somatostatin-Versuch bis Testende. Beim Vergleich zwischen Vorversuch und Somatostatin-Versuch konnte ein ähnliches Verhalten festgestellt werden (siehe Tab. 6.6., Abb. 6.7.).

Blutentnahme [min]			0	30	60	90	120	150	180
Cortisolwerte	●	1	19,8	15,2	12,0	40,8	42,1	48,7	48,8
[µg / 100 ml]	△	2	16,7	12,5	9,7	39,5	43,6	44,4	48,6

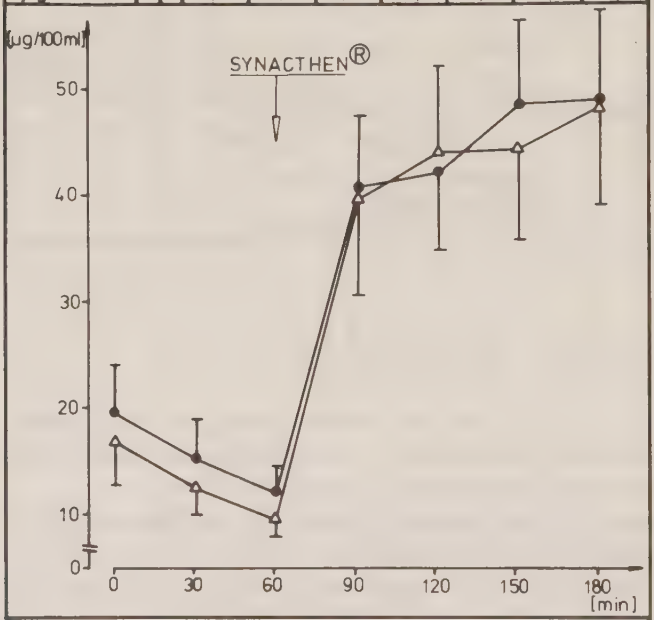


Abb. 6.7.: – Normoglykämische Gruppe
– Cortisolspiegel in µg / 100 ml
– n = 13 Probanden
– Untersuchung nach Test I
– ● Vorversuch
– △ Somatostatin-Versuch

Tab. 6.6.: - Normoglykämische Gruppe
- Plasma-Cortisol-Spiegel in µg/100 ml
- n = 13 Probanden
- Untersuchung nach Test I
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Probanden \ Minuten		0	30	60	90	120	150	180
Mö. H.	1.	13,9	9,3	7,7	28,8	25,6	24,5	30,5
	2.	9,8	5,9	5,9	21,3	22,7	19,5	21,3
Lü. W.	1.	14,2	7,0	6,4	14,3	15,8	24,2	16,3
	2.	15,7	6,7	6,4	14,3	25,8	24,2	18,7
Rü. A.	1.	9,6	6,9	6,3	33,2	26,6	31,3	33,2
	2.	12,3	8,3	5,2	34,2	27,2	37,5	36,4
Ro. H.	1.	23,3	18,8	18,8	55,3	44,7	67,7	40,0
	2.	17,7	15,7	12,0	36,3	40,0	36,3	50,0
Schi. H.	1.	14,8	16,7	13,5	44,7	36,3	56,3	49,3
	2.	20,2	13,5	10,2	56,3	43,0	56,3	49,3
La. D.	1.	13,0	14,0	13,0	33,0	44,7	50,0	44,7
	2.	40,0	25,2	17,7	23,3	44,7	50,0	65,0
Schn. A.	1.	17,7	13,0	10,6	33,0	33,0	36,3	36,3
	2.	9,7	9,3	9,7	27,5	25,2	30,0	33,0
Ra. M.	1.	36,3	27,5	21,7	50,0	56,3	65,0	65,0
	2.	12,5	14,8	12,5	50,0	44,7	50,0	50,0
Ne. E.	1.	21,7	14,2	15,7	44,7	44,7	50,0	65,0
	2.	17,7	13,5	10,2	36,3	65,0	56,3	65,0
Gr. E.	1.	23,3	17,7	14,2	44,7	44,7	56,3	65,0
	2.	20,2	16,7	13,0	65,0	56,3	50,0	76,7
Fö. W.	1.	21,6	11,9	5,4	33,2	55,3	49,3	61,7
	2.	6,7	7,5	5,0	20,0	33,2	25,0	33,2
Bi. R.	1.	11,3	9,7	9,2	49,3	33,2	45,3	50,6
	2.	19,0	13,0	9,7	66,7	71,7	65,3	61,7
Schn. M.	1.	37,0	31,0	13,8	66,7	76,7	76,7	76,7
	2.	15,0	13,0	9,7	62,7	66,7	76,7	71,7
Gesamt	1.	257,7	197,7	156,3	530,9	547,6	632,9	634,3
Mittelwert $\bar{x}$	1.	19,8	15,2	12,0	40,8	42,1	48,7	48,8
σ	1.	± 8,7	± 7,3	± 5,0	±13,4	±14,6	±16,3	±17,4
Gesamt	2.	216,5	163,1	126,3	513,9	566,2	577,4	632,0
Mittelwert $\bar{x}$	2.	16,7	12,5	9,7	39,5	43,6	44,4	48,6
σ	2.	± 8,2	± 5,2	± 3,7	±18,5	±16,9	±17,3	±18,9

6.1.1.3. Lactat

Die errechneten Mittelwerte der Lactat-Konzentrationen zeigten, daß sowohl im Vorversuch als auch im Somatostatin-Versuch die Lactat-Spiegel von Testbeginn bis Testende abfielen (Vorversuch/Somatostatin-Versuch: 0 Minuten: 10,3/11,1 mg/100 ml; 180 Minuten: 9,7/10,2 mg/100 ml). Dabei sind einige Konzentrationen höher als der vorangehende Wert (siehe Tab. 6.7., Abb. 6.8.).

Blutentnahme [min]			0	30	60	90	120	150	180
Lactatwerte	●	1.	10,3	9,7	9,7	9,9	9,6	9,9	9,7
[mg/100ml]	△	2.	11,1	10,9	10,4	10,5	10,6	10,1	10,2

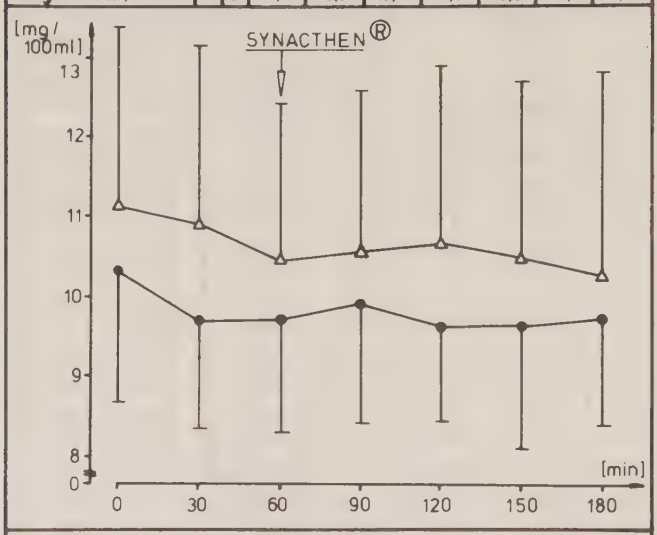


Abb. 6.8.: – Normoglykämische Gruppe
– Lactatspiegel in mg/100ml
– n= 13 Probanden
– Untersuchung nach Test I
– ● Vorversuch
– △ Somatostatin-Versuch

Tab. 6.7.: - Normoglykämische Gruppe
- Lactat-Spiegel in mg/100 ml
- n = 13 Probanden
- Untersuchung nach Test I
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Probanden \ Minuten		0	30	60	90	120	150	180
Mö. H.	1.	10,5	9,9	9,3	10,7	10,1	9,5	9,5
	2.	8,3	7,8	8,2	10,3	7,8	6,8	8,7
Lü. W.	1.	9,3	8,7	8,9	8,7	9,1	8,7	8,3
	2.	11,5	11,3	11,1	10,7	11,5	11,7	11,5
Ro. H.	1.	10,5	9,7	10,9	11,3	10,9	11,7	11,9
	2.	11,7	11,7	11,3	10,3	10,9	10,7	9,7
Rü. A.	1.	8,3	7,2	7,2	8,5	7,8	7,2	8,1
	2.	11,5	11,3	11,1	10,7	11,5	11,7	11,5
Schi. H.	1.	11,3	10,7	9,7	9,7	9,4	9,9	9,9
	2.	13,3	12,3	11,1	11,5	10,7	9,5	9,9
La. D.	1.	11,3	10,1	10,1	9,9	9,3	9,7	9,3
	2.	13,5	12,7	12,1	12,9	12,3	10,9	11,5
Schn. A.	1.	10,3	10,7	9,7	9,5	8,9	8,7	8,5
	2.	9,7	9,1	9,5	8,9	8,7	9,5	8,7
Ra. M.	1.	7,8	7,4	8,3	8,3	8,7	7,4	8,7
	2.	6,4	6,6	6,4	6,8	7,2	7,0	6,4
Ne. E.	1.	10,3	9,3	9,5	9,3	9,3	9,5	8,9
	2.	12,5	11,7	9,3	8,7	9,3	9,5	9,7
Gr. E.	1.	13,5	11,9	11,7	13,1	12,7	12,7	12,1
	2.	13,1	14,3	13,7	14,5	16,1	14,9	15,5
Fö. W.	1.	9,7	10,7	10,7	10,9	9,5	9,7	10,5
	2.	13,3	12,3	11,9	12,7	12,7	12,5	13,5
Bi. R.	1.	12,7	11,1	12,3	10,7	10,3	10,9	10,7
	2.	12,7	13,3	11,5	10,3	10,3	11,1	11,9
Schn. M.	1.	8,1	8,3	8,1	7,6	8,3	9,7	10,3
	2.	9,9	10,9	9,9	10,5	11,5	10,3	9,5
Gesamt	1.	133,6	125,7	126,4	128,2	124,3	125,3	126,7
Mittelwert $\bar{x}$	1.	10,3	9,7	9,7	9,9	9,6	9,6	9,7
σ	1.	$\pm$ 1,7	$\pm$ 1,4	$\pm$ 1,4	$\pm$ 1,5	$\pm$ 1,2	$\pm$ 1,5	$\pm$ 1,3
Gesamt	2.	145,0	142,1	134,4	136,2	138,3	131,4	132,7
Mittelwert $\bar{x}$	2.	11,1	10,9	10,4	10,5	10,6	10,1	10,2
σ	2.	$\pm$ 2,3	$\pm$ 2,3	$\pm$ 2,0	$\pm$ 2,1	$\pm$ 2,3	$\pm$ 2,3	$\pm$ 2,6

6.1.1.1. Ergebnisse der weiblichen Probanden der normoglykämischen Gruppe

6.1.1.1.1. Blutzucker

Die Mittelwerte der Blutzuckerspiegel während des Vorversuchs waren - ähnlich dem männlichen Kollektiv - innerhalb einer geringen Schwankungsbreite konstant. Die Anfangs- und Endkonzentrationen beim Vorversuch und Somatostatin-Versuch wiesen vergleichbare Werte auf (Vorversuch/Somatostatin-Versuch: Anfang: 82,3/86,0 mg/100 ml; Ende: 80,7/83,7 mg/100 ml). Die Mittelwerte des Somatostatin-Versuchs wiesen vor der Synacthen^{R}-Injektion einen kontinuierlichen Abfall auf (Differenz zwischen 0 Minuten und 60 Minuten: 26,3 mg/100 ml). Nach der intravenösen Injektion des Synacthens^{R} kam es bis Testende zu einem kontinuierlichen Anstieg der Blutzuckerspiegel (siehe Tab. 6.8., Abb. 6.9.).

Tab. 6.8.: - Weibliche Probanden der normoglykämischen Gruppe
- Blutzuckerspiegel in mg/100 ml
- n = 3 Probanden
- Untersuchung nach Test I
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Minuten / Probanden		0	30	60	90	120	150	180
Rü. A.	1.	83	80	79	75	78	62	75
	2.	86	74	62	78	73	63	84
Ne. E.	1.	90	92	88	79	83	87	92
	2.	97	82	87	78	84	80	103
Gr. E.	1.	74	74	73	74	78	80	75
	2.	75	60	30	40	43	72	64
Gesamt	1.	247	246	240	228	239	229	242
Mittelwert $\bar{x}$	1.	82,3	82,0	80,0	76,0	79,7	76,3	80,7
σ	1.	± 8,0	± 9,2	± 7,5	± 2,6	± 2,9	± 12,9	± 9,8
Gesamt	2.	258	216	179	196	200	215	251
Mittelwert $\bar{x}$	2.	86,0	72,0	59,7	65,3	66,7	71,7	83,7
σ	2.	± 11,0	± 11,1	± 28,6	± 21,9	± 21,2	± 8,5	± 19,5

Blutentnahme [min]			0	30	60	90	120	150	180
Blutzucker	●	1.	82,3	82,0	80,0	76,0	79,7	76,3	80,7
[mg/100ml]	Δ	2.	86,0	72,0	59,7	65,3	66,7	71,7	83,7

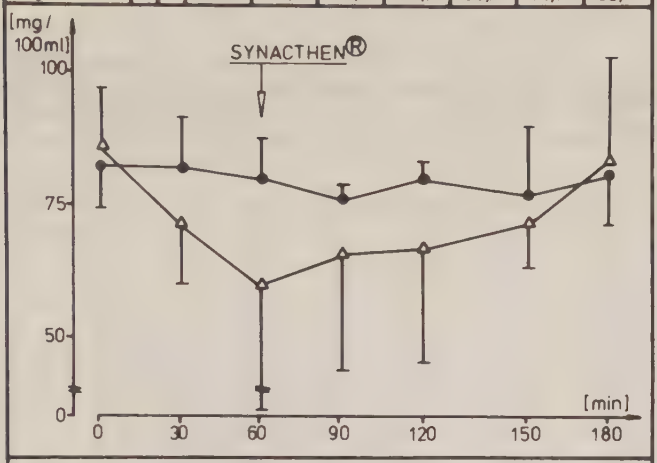


Abb. 6.9.: – Weibliche Probanden der normoglykämischen Gruppe
– Blutzuckerspiegel in mg/100 ml
– n = 3 Probanden
– ● Vorversuch
– Δ Somatostatin-Versuch
– Untersuchung nach Test I

6.1.1.1.2. Plasma-Cortisol

Die Mittelwerte der Cortisol-Spiegel fielen vor der Synacthen^{R}-Injektion sowohl im Vorversuch als auch im Somatostatin-Versuch kontinuierlich ab (Vorversuch/Somatostatin-Versuch: 0 Minuten: 18,2/16,7 µg/100 ml; 60 Minuten: 12,1/9,5 µg/100 ml). Nach der Synacthen^{R}-Injektion kam es zu einem starken Anstieg der Plasma-Cortisol-Spiegel (Vorversuch/Somatostatin-Versuch: 60 Minuten: 12,1/9,5 µg/100 ml; 90 Minuten: 40,9/45,2 µg/100 ml). Anschließend kam es zu einem langsameren Anstieg der Cortisol-Spiegel bis Testende (Vorversuch/Somatostatin-Versuch: 90 Minuten: 40,9/45,2 µg/100 ml; 180 Minuten: 54,4/59,4 µg/100 ml) (siehe Tab. 6.9., Abb. 6.10.).

Blutentnahme [min]			0	30	60	90	120	150	180
Cortisolwerte	●	1.	18,2	12,9	12,1	40,9	38,7	47,9	54,4
[µg/100ml]	△	2.	16,7	12,8	9,5	45,2	49,5	47,9	59,4

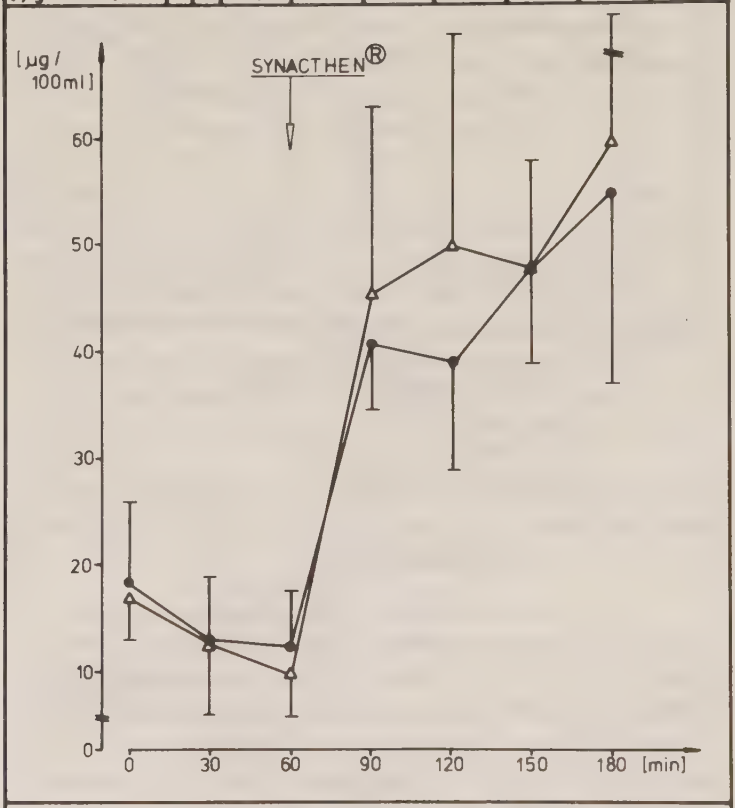


Abb. 6.10.: – Weibliche Probanden der normoglykämischen Gruppe
– Cortisol-Spiegel in µg/100 ml
– n=3 Probanden
– Untersuchung nach Test I
– ● Vorversuch
– △ Somatostatin-Versuch

Tab.6.9.: - Weibliche Probanden der normoglykämischen Gruppe
- Cortisol-Spiegel in µg/100 ml
- n = 3 Probanden
- Untersuchung nach Test I
- 1. Vorversuch 2. Somatostatin-Versuch

Probanden \ Minuten		0	30	60	90	120	150	180
Rü. A.	1.	9,6	6,9	6,3	33,2	26,6	31,3	33,2
	2.	12,3	8,3	5,2	34,2	27,2	37,5	36,4
Ne. E.	1.	21,7	14,2	15,7	44,7	44,7	50,0	65,0
	2.	17,7	13,5	10,2	36,3	65,0	56,3	65,0
Cr. E.	1.	23,3	17,7	14,2	44,7	44,7	56,3	65,0
	2.	20,2	16,7	13,0	65,0	56,3	50,0	76,7
Gesamt	1.	54,6	38,8	36,2	122,6	116,0	143,8	163,2
Mittelwert $\bar{x}$	1.	18,2	12,9	12,1	40,9	38,7	47,9	54,4
σ	1.	± 7,5	± 5,5	± 5,1	± 6,6	±10,5	± 9,6	±18,4
Gesamt	2.	50,2	38,5	28,4	135,5	148,5	143,8	178,1
Mittelwert $\bar{x}$	2.	16,7	12,8	9,5	45,2	49,5	47,9	59,4
σ	2.	± 4,0	± 4,2	± 4,0	±17,2	±19,8	± 9,8	±20,7

6.1.1.1.3. Lactat

Die Mittelwerte der Vorversuche zeigten anfangs gleichbleibende Konzentrationen. 60 Minuten nach Testbeginn sank der Lactat-Spiegel ab und stieg nach 120 Minuten wieder an. Bis Testende konnten dann annähernd gleichbleibende Konzentrationen errechnet werden (siehe Abb. 6.11.).
Die Mittelwerte der Somatostatin-Versuche fielen am Anfang des Versuches ab, blieben bis 60 Minuten dann konstant und stiegen nach 90 Minuten wieder an. Danach fielen die Konzentrationen bis Testende kontinuierlich ab (siehe Tab. 6.10., Abb. 6.11.).

Tab. 6.10.: - Weibliche Probanden der normoglykämischen Gruppe
- Lactat-Spiegel in mg/100 ml
- n = 3 Probanden
- Untersuchung nach Test I
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Minuten / Probanden		0	30	60	90	120	150	180
Rü. A.	1.	8,3	7,2	7,2	8,5	7,8	7,2	8,1
	2.	11,5	11,3	11,1	10,7	11,5	11,7	11,5
Ne. E.	1.	10,3	9,3	9,5	9,3	9,3	9,5	8,9
	2.	12,5	11,7	9,3	8,7	9,3	9,5	9,7
Gr. E.	1.	13,5	11,9	11,7	13,1	12,7	12,7	12,1
	2.	13,1	14,3	13,7	14,5	16,1	14,9	15,5
Gesamt	1.	32,1	28,4	28,4	30,9	29,8	29,4	29,1
Mittelwert $\bar{x}$	1.	10,7	9,5	9,5	10,3	9,9	9,8	9,7
σ	1.	$\pm$ 2,6	$\pm$ 2,4	$\pm$ 2,3	$\pm$ 2,5	$\pm$ 2,5	$\pm$ 2,8	$\pm$ 2,1
Gesamt	2.	37,1	37,3	34,1	33,9	36,9	36,1	36,7
Mittelwert $\bar{x}$	2.	12,4	12,4	11,4	11,3	12,3	12,0	12,2
σ	2.	$\pm$ 0,8	$\pm$ 1,6	$\pm$ 2,2	$\pm$ 2,9	$\pm$ 3,5	$\pm$ 2,7	$\pm$ 3,0

Blutentnahme [min]			0	30	60	90	120	150	180
Lactatwerte	●	1	10,7	9,5	9,5	10,3	9,9	9,8	9,7
[mg/100 ml]	△	2	12,4	12,4	11,4	11,3	12,3	12,0	12,2

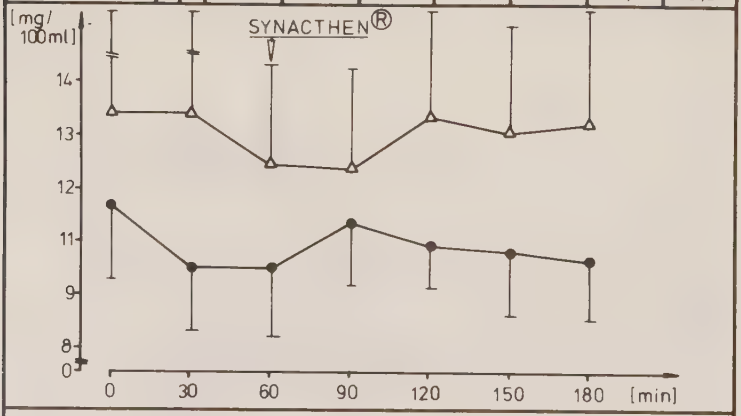


Abb. 6.11.: - Weibliche Probanden der normoglykämischen Gruppe
- Lactatspiegel in mg/100ml
- n = 3 Probanden
- Untersuchung nach Test I
- ● Vorversuch
- △ Somatostatin-Versuch

6.1.1.2. Ergebnisse der männlichen Probanden der normoglykämischen Gruppe

6.1.1.2.1. Blutzucker

Auch bei den männlichen Probanden konnten - ähnlich dem weiblichen Kollektiv - nur geringe Schwankungen der Blutzucker-Konzentrationen beim Vorversuch beobachtet werden (größte Differenz zwischen höchstem und niedrigstem Blutzuckerspiegel: 5,3 mg/100 ml). Der größte Abfall wurde am Anfang des Testes zwischen 0 Minuten und 30 Minuten beobachtet.
Die Mittelwerte des Somatostatin-Versuchs fielen vor der intravenösen Injektion des Synacthens^{R} kontinuierlich ab (Differenz zwischen 0 Minuten und 60 Minuten: 9,6 mg/100 ml). Nach der Injektion des Synacthens^{R} kam es zum Anstieg der Blutzuckerspiegel (größter Anstieg zwischen 60 Minuten und 120 Minuten: 14,7 mg/100 ml). Nach 120 Minuten sank der Blutzuckerspiegel bis Testende (Differenz 120/180 Minuten: 4,6 mg/100 ml). Sowohl die Anfangs- als auch die Endmittelwerte des Vorversuchs und des Somatostatin-Versuchs ergaben annähernd gleiche Konzentrationen (Vorversuch/Somatostatin-Versuch: Anfang: 84/82,2 mg/100 ml; Ende: 81,9/82,7 mg/100 ml) (siehe Tab. 6.11., Abb. 6.12.).

Blutentnahme [min]			0	30	60	90	120	150	180
Blutzucker	●	1	84	79,6	79,1	78,7	81,6	82,8	81,9
[mg /100 ml]	△	2	82,2	72,7	72,6	79,6	87,3	86,1	82,7

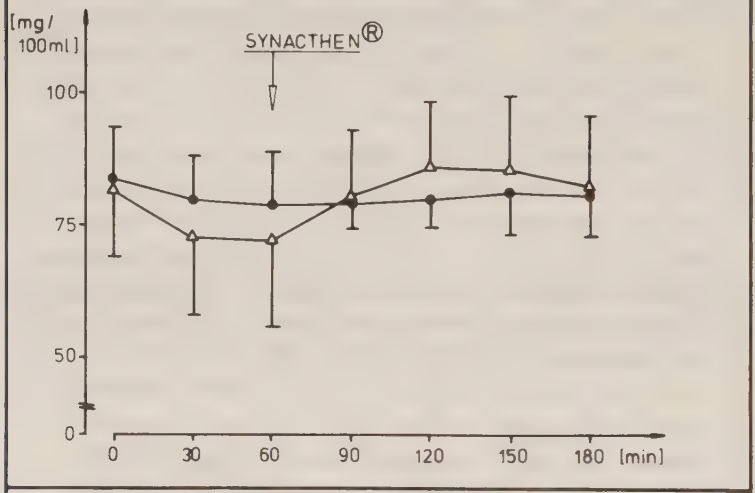


Abb. 6. 12. : — Männliche Probanden der normoglykämischen Gruppe
— Blutzuckerspiegel in mg/100 mg
— n = 10 Probanden
— Untersuchung nach Test I
— ● Vorversuch
— △ Somatostatin - Versuch

Tab. 6.11.: - Männliche Probanden der normoglykämischen Gruppe
- Blutzuckerspiegel in mg/100 ml
- n = 10 Probanden
- Untersuchung nach Test I
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Probanden \ Minuten		0	30	60	90	120	150	180
Mö. H.	1.	82	80	78	72	73	78	70
	2.	77	68	57	65	80	70	69
Lü. W.	1.	96	94	91	75	92	93	94
	2.	95	89	87	93	95	100	99
Ro. H.	1.	89	85	75	89	88	97	86
	2.	100	83	83	86	82	85	85
Schi.H.	1.	75	80	80	78	80	82	77
	2.	75	62	82	85	98	96	95
La. D.	1.	65	70	66	75	77	80	84
	2.	70	46	45	70	77	69	71
Schn. A.	1.	80	66	68	75	78	76	74
	2.	82	75	68	55	87	85	72
Ra. M.	1.	90	80	80	82	80	78	83
	2.	90	89	90	87	75	75	76
Fö. W.	1.	81	80	78	82	78	75	81
	2.	75	57	52	88	90	92	78
Bi. R.	1.	92	75	75	78	85	77	80
	2.	95	82	87	92	114	114	107
Schn. M.	1.	90	86	100	81	85	92	90
	2.	63	76	75	75	75	75	75
Gesamt	1.	840	796	791	787	816	828	819
Mittelwert $\bar{x}$	1.	84,0	79,6	79,1	78,7	81,6	82,8	81,9
σ	1.	$\pm$ 9,3	$\pm$ 8,0	$\pm$10,1	$\pm$ 4,9	$\pm$ 5,8	$\pm$ 8,1	$\pm$ 7,2
Gesamt	2.	822	727	726	796	873	861	827
Mittelwert $\bar{x}$	2.	82,2	72,7	72,6	79,6	87,3	86,1	82,7
σ	2.	$\pm$12,3	$\pm$14,3	$\pm$16,2	$\pm$12,7	$\pm$12,4	$\pm$14,5	$\pm$13,2

6.1.1.2.2. Plasma-Cortisol

Die Mittelwerte der Plasma-Cortisol-Konzentrationen ergaben für die 10 männlichen Probanden folgende Verläufe für den Vorversuch und den Somatostatin-Versuch:
Vor der intravenösen Injektion des Synacthens^{R} konnte ein kontinuierlicher Abfall der Cortisol-Spiegel sowohl im Vorversuch als auch im Somatostatin-Versuch festgestellt werden (Vorversuch/Somatostatin-Versuch: 0 Minuten: 20,3/16,6 µg/100 ml; 60 Minuten: 12,0/9,8 µg/100 ml).
Nach der Injektion des Synacthens^{R} konnte in beiden Versuchen ein steiler Anstieg der Cortisol-Spiegel festgestellt werden (Vorversuch/Somatostatin-Versuch: 60 Minuten: 12,0/9,8 µg/100 ml; 90 Minuten: 42,2/41,8 µg/100 ml). An diese steile Phase schloß sich bis Testende ein langsamerer Anstieg der Plasma-Cortisol-Spiegel an, wobei sowohl im Vorversuch als auch im Somatostatin-Versuch dieses Verhalten beobachtet werden konnte (Vorversuch/Somatostatin-Versuch: 90 Minuten: 40,8/37,8 µg/100 ml; 180 Minuten: 47,1/45,4 µg/100 ml). Dieser stetige Anstieg - innerhalb der langsamen Phase - wurde im Vorversuch 150 Minuten nach Testbeginn unterbrochen. Hier konnte eine höhere Konzentration ermittelt werden als nachfolgend bei 180 Minuten (siehe Tab. 6.12., Abb. 6.13.).

Blutentnahme [min]			0	30	60	90	120	150	180
Cortisolwerte	●	1.	20,3	15,9	12,0	40,8	42,2	49,5	47,1
[µg/100 ml]	△	2	16,6	12,4	9,8	37,8	41,8	43,3	45,4

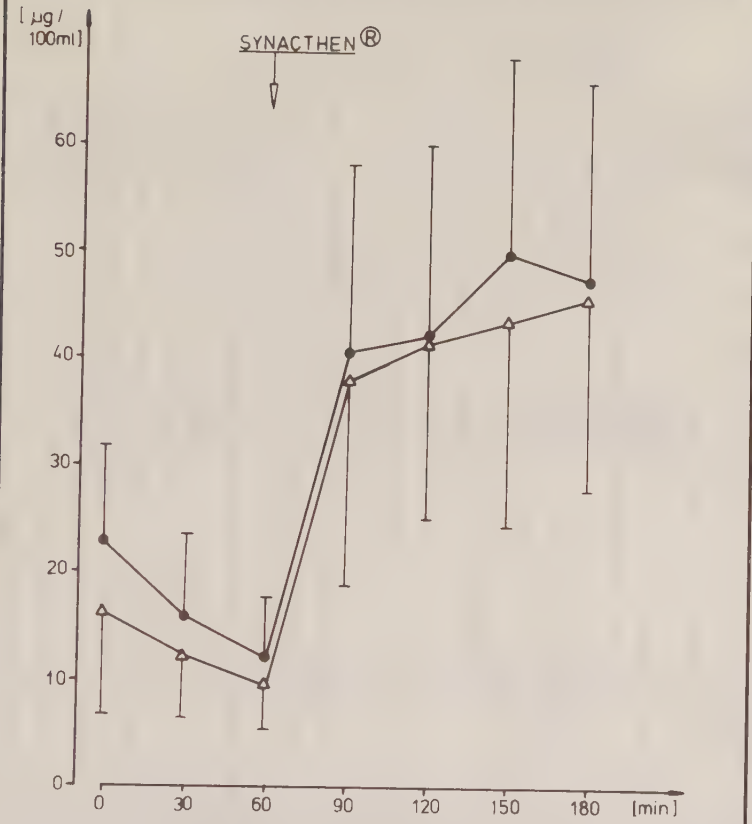


Abb. 6. 13. : —Männliche Probanden der normoglykämischen Gruppe
—Cortisolspiegel in µg/100 ml
—n=10 Probanden
—● Vorversuch
—△ Somatostatin-Versuch
—Untersuchung nach Test I

Tab. 6.12.: - Männliche Probanden der normoglykämischen Gruppe
- Cortisol-Spiegel in µg/100 ml
- n = 10 Probanden
- Untersuchung nach Test I
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Probanden \ Minuten		0	30	60	90	120	150	180
Mö. H.	1.	13,9	9,3	7,7	28,8	25,6	24,5	30,5
	2.	9,8	5,9	5,0	21,3	22,7	19,5	21,3
Lü. W.	1.	14,2	7,0	6,4	14,3	15,8	24,2	16,3
	2.	15,7	6,7	6,4	14,3	25,8	24,2	18,7
Ro. H.	1.	23,3	18,8	18,8	55,3	44,7	67,7	40,0
	2.	17,7	15,7	12,0	36,3	40,0	36,3	50,0
Schi. H.	1.	14,8	16,7	13,5	44,7	36,3	56,3	49,3
	2.	20,2	13,5	10,2	56,3	43,0	56,3	49,3
La. D.	1.	13,0	14,0	13,0	33,0	44,7	50,0	44,7
	2.	40,0	25,2	17,7	23,3	44,7	50,0	65,0
Schn. A.	1.	17,7	13,0	10,6	33,0	33,0	36,3	36,3
	2.	9,7	9,3	9,7	27,5	25,2	30,0	33,0
Ra. M.	1.	36,3	27,5	21,7	50,0	56,3	65,0	65,0
	2.	12,5	14,8	12,5	50,0	44,7	50,0	50,0
Fö. W.	1.	21,6	11,9	5,4	33,2	55,3	49,3	61,7
	2.	6,7	7,5	5,0	20,0	33,2	25,0	33,2
Bi. R.	1.	11,3	9,7	9,2	49,3	33,2	45,3	50,6
	2.	19,0	13,0	9,7	66,7	71,7	65,3	61,7
Gesamt	1.	203,1	158,9	120,1	408,3	421,6	495,3	471,1
Mittelwert $\bar{x}$	1.	20,3	15,9	12,0	40,8	42,2	49,5	47,1
σ	1.	$\pm$ 9,4	$\pm$ 7,9	$\pm$ 5,3	$\pm$15,2	$\pm$17,5	$\pm$17,7	$\pm$17,7
Gesamt	2.	166,3	124,6	97,9	378,4	417,7	433,3	453,9
Mittelwert $\bar{x}$	2.	16,6	12,5	9,8	37,8	41,8	43,3	45,4
σ	2.	$\pm$ 9,3	$\pm$ 5,7	$\pm$ 3,8	$\pm$19,5	$\pm$16,7	$\pm$19,3	$\pm$18,2

6.1.1.2.3. Lactat

Die errechneten Mittelwerte der Lactat-Konzentrationen ergaben für den Vorversuch und für den Somatostatin-Versuch folgende Konzentrationsverläufe:
Die Mittelwerte der Vorversuche zeigten bis 120 Minuten nach Testbeginn abfallende Spiegel. Die nachfolgenden Werte bis Testende zeigten steigende Konzentrationen (siehe Abb. 6.14.).
Die Mittelwerte des Somatostatin-Versuchs zeigten abfallende Konzentrationen während des Testes. Dabei konnte nach 60 und 150 Minuten Konzentrationen ermittelt werden, die niedriger lagen als der jeweils nachfolgende Wert (siehe Tab. 6.13., Abb. 6.14.).

Blutentnahme [min]			0	30	60	90	120	150	180
Lactatwerte	●	1	10,1	9,7	9,8	9,7	9,5	9,6	9,8
[mg/100ml]	△	2	10,8	10,5	10,0	10,2	10,1	9,5	9,6

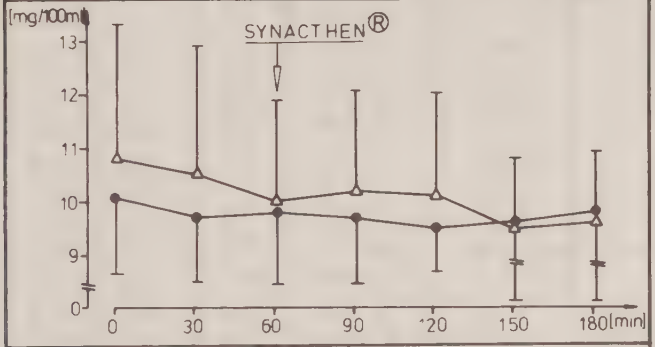


Abb. 6.14.: – Männliche Probanden der normoglykämischen Gruppe
– Lactatspiegel in mg/100ml
– n = 10 Probanden
– Untersuchung nach Test I
– ● Vorversuch
– △ Somatostatin – Versuch

Tab. 6.13.: - Männliche Probanden der normoglykämischen Gruppe
- Lactatspiegel in mg/100 ml
- n = 10 Probanden
- Untersuchung nach Test I
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Probanden \ Minuten		0	30	60	90	120	150	180
Mö. H.	1.	10,5	9,9	9,3	10,7	10,1	9,5	9,5
	2.	8,3	7,8	8,2	10,3	7,8	6,8	8,7
Lü. W.	1.	9,3	8,7	8,9	8,7	9,1	8,7	8,3
	2.	9,1	8,1	8,4	8,1	9,3	7,0	6,2
Ro. H.	1.	10,5	9,7	10,9	11,3	10,9	11,7	11,9
	2.	11,7	11,7	11,3	10,3	10,9	10,7	9,7
Schi. H.	1.	10,3	10,7	9,7	9,7	9,4	9,9	9,9
	2.	13,3	12,3	11,1	11,5	10,7	9,5	9,9
La. D.	1.	11,3	10,1	10,1	9,9	9,3	9,7	9,3
	2.	13,5	12,7	12,1	12,9	12,3	10,9	11,5
Schn. A.	1.	10,3	10,7	9,7	9,5	8,9	8,7	8,5
	2.	9,7	9,1	9,5	8,9	8,7	9,5	8,7
Ra. M.	1.	7,8	7,4	8,3	8,3	8,7	7,4	8,7
	2.	6,4	6,6	6,4	6,8	7,2	7,0	6,4
Fö. W.	1.	9,7	10,7	10,7	10,9	9,5	9,7	10,5
	2.	13,3	12,3	11,9	12,7	12,7	12,5	13,5
Bi. R.	1.	12,7	11,1	12,3	10,7	10,3	10,9	10,7
	2.	12,7	13,3	11,5	10,3	10,3	11,1	11,9
Schn. M.	1.	8,1	8,3	8,1	7,6	8,3	9,7	10,3
	2.	9,9	10,9	9,9	10,5	11,5	10,3	9,5
Gesamt	1.	100,5	97,3	98,0	97,3	94,5	95,9	97,6
Mittelwert $\bar{x}$	1.	10,1	9,7	9,8	9,7	9,5	9,6	9,8
σ	1.	$\pm$1,4	$\pm$1,2	$\pm$1,3	$\pm$1,2	$\pm$0,8	$\pm$1,2	$\pm$1,1
Gesamt	2.	107,9	104,8	100,3	102,3	101,4	95,3	96,0
Mittelwert $\bar{x}$	2.	10,8	10,5	10,0	10,2	10,1	9,5	9,6
σ	2.	$\pm$2,5	$\pm$2,4	$\pm$1,9	$\pm$1,9	$\pm$1,9	$\pm$2,0	$\pm$2,3

6.1.2. Ergebnisse der hyperglykämischen Gruppe

6.1.2.1. Blutzucker

Die Mittelwerte des Vorversuchs der zwei Patienten ergaben annähernd gleichbleibende Blutzuckerwerte. Die Mittelwerte des Somatostatin-Versuchs zeigten von Testanfang bis Testende einen kontinuierlichen Anstieg der Blutzuckerspiegel (siehe Tab. 6.14., Abb. 6.15.).

Blutentnahme [min]			0	30	60	90	120	150	180
Blutzucker	●	1.	130	129	123	121	129	128	133
[mg/100ml]	△	2.	120	122	130	127	135	135	150

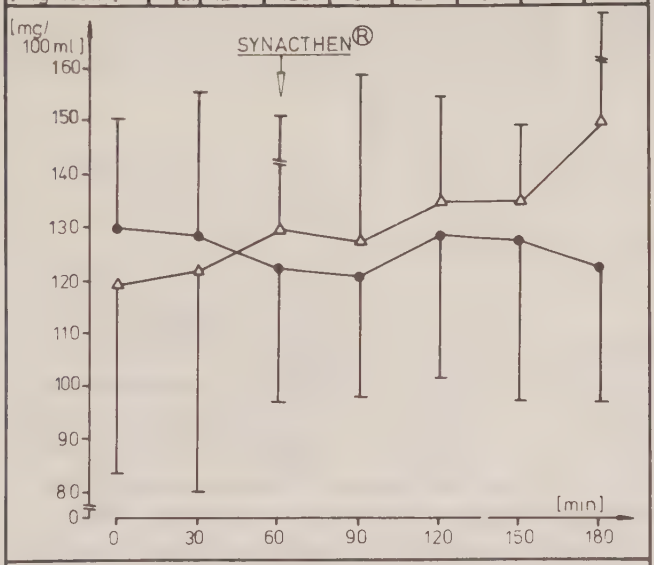


Abb. 6.15.: – Hyperglykämische Gruppe
– Blutzuckerspiegel in mg/100 ml
– n= 2 Probanden
– Untersuchung nach Test I
– ● Vorversuch
– △ Somatostatin-Versuch

Tab. 6.14.: - Hyperglykämische Gruppe
- Blutzucker-Spiegel in mg/100 ml
- n = 2 Probanden
- Untersuchung nach Test I
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Probanden \ Minuten		0	30	60	90	120	150	180
Ma.M.	1.	115	110	105	105	110	106	105
	2.	95	92	95	105	121	125	130
Ma.J.	1.	144	148	141	137	148	149	140
	2.	145	151	165	150	149	145	170
Gesamt	1.	259	258	246	242	258	255	245
Mittelwert $\bar{x}$	1.	130	129	123	121	129	128	123
σ	1.	$\pm$20,5	$\pm$26,9	$\pm$25,5	$\pm$22,6	$\pm$26,9	$\pm$30,4	$\pm$24,7
Gesamt	2.	240	243	260	255	270	270	300
Mittelwert $\bar{x}$	2.	120	122	130	127,5	135	135	150
σ	2.	$\pm$35,4	$\pm$41,7	$\pm$49,5	$\pm$31,8	$\pm$19,8	$\pm$14,1	$\pm$28,3

6.1.2.2. Plasma-Cortisol

Die Cortisol-Spiegel zeigten das gleiche Verhalten wie die der normoglykämischen Gruppe, so daß auch hier vor der intravenösen Injektion des Synacthens^{R} ein Abfall der Cortisol-Spiegel zu sehen war. Nach der Synacthen^{R}-Injektion kam es zu einem starken Anstieg der Cortisol-Konzentrationen (Vorversuch/Somatostatin-Versuch: 60 Minuten: 20,9/44,6 µg/100 ml; 90 Minuten: 13,4/46,5 µg/100 ml) (siehe Tab. 6.15., Abb. 6.16.).

Blutentnahme [min]			0	30	60	90	120	150	180
Cortisolwerte	●	1.	27,3	24,0	20,9	44,6	50,3	57,4	63,4
[µg / 100ml]	△	2.	20,5	17,2	13,4	46,5	60,2	60,1	65,4

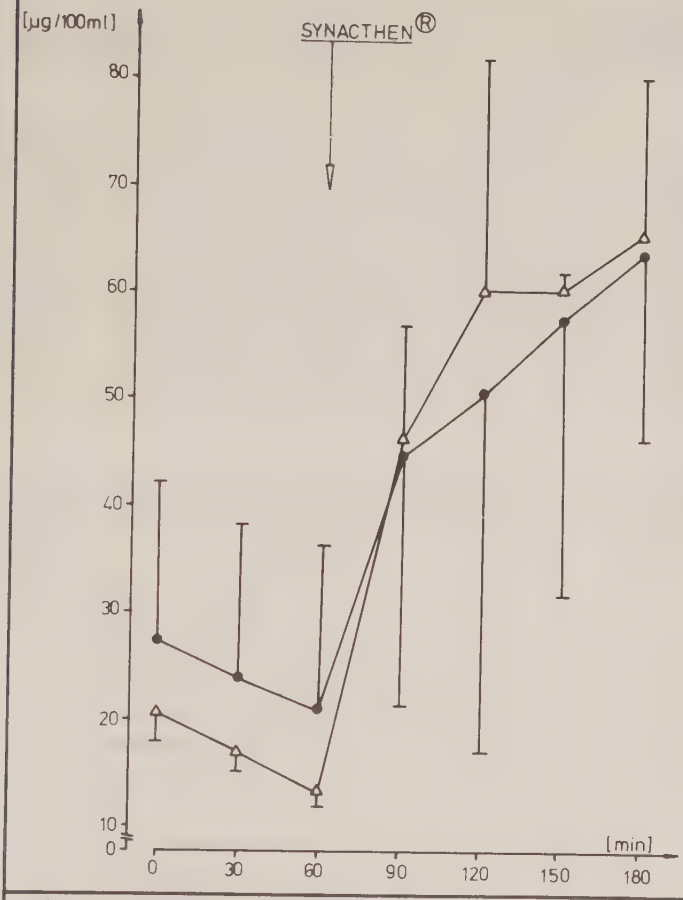


Abb. 6.16.: — Hyperglykämische Gruppe
— Cortisolspiegel in µg/100 ml
— n = 2 Probanden
— Untersuchung nach Test I
— ● Vorversuch
— △ Somatostatin-Versuch

Tab. 6.15.: - Hyperglykämische Gruppe
- Plasma-Cortisol-Spiegel in µg/100 ml
- n = 2 Probanden
- Untersuchung nach Test I
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Probanden \ Minuten		0	30	60	90	120	150	180
Ma. M.	1.	37,8	34,2	31,8	61,2	74,0	75,8	75,8
	2.	22,5	15,8	12,3	54,0	75,8	61,2	75,8
Ma. J.	1.	16,8	13,7	10,0	28,0	26,5	39,0	51,0
	2.	18,5	18,5	14,5	39,0	44,5	59,0	55,0
Gesamt	1.	54,6	47,9	41,8	89,2	100,5	114,8	126,8
Mittelwert $\bar{x}$	1.	27,3	24,0	20,9	44,6	50,3	57,4	63,4
σ	1.	±14,8	±14,5	±15,4	±23,5	±33,6	±26,0	±17,5
Gesamt	2.	41,0	34,3	26,8	93,0	120,3	120,2	130,8
Mittelwert $\bar{x}$	2.	20,5	17,2	13,4	46,5	60,2	60,1	65,4
σ	2.	± 2,8	± 1,9	± 1,6	±10,6	±22,1	± 1,6	±14,7

6.1.2.3. Lactat

Die Lactat-Spiegel verhielten sich qualitativ wie die der normoglykämischen Gruppe. Es zeigte sich auch bei der hyperglykämischen Gruppe, daß die Lactat-Spiegel weder durch die Somatostatin-Infusion noch durch die Synacthen^{R}-Injektion zu beeinflussen waren. Insgesamt zeigten die Mittelwerte einen kontinuierlichen Abfall der Lactat-Spiegel sowohl im Vorversuch als auch im Somatostatin-Versuch (siehe Tab. 6.16., Abb. 6.17).

Tab. 6.16.: - Hyperglykämische Gruppe
- Lactat-Spiegel in mg/100 ml
- n = 2 Probanden
- Untersuchung nach Test I
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Minuten / Probanden		0	30	60	90	120	150	180
Ma. M.	1.	11,7	10,9	11,7	10,5	11,5	10,1	8,9
	2.	13,3	12,7	11,3	10,9	11,3	11,9	10,7
Ma. J.	1.	10,7	9,1	10,6	9,5	8,3	7,6	7,4
	2.	9,5	9,1	7,4	8,3	8,1	7,0	6,8
Gesamt Mittelwert $\bar{x}$	1.	22,4	20,0	22,3	20,0	19,8	17,7	16,3
	1.	11,2	10,0	11,2	10,0	9,9	8,9	8,2
σ	1.	± 0,7	± 1,3	± 0,8	± 0,7	± 2,2	± 1,8	± 1,1
Gesamt Mittelwert $\bar{x}$	2.	22,8	21,8	18,7	19,2	19,4	18,9	17,5
	2.	11,4	10,9	9,4	9,6	9,7	9,5	8,8
σ	2.	± 2,7	± 2,5	± 2,8	± 1,8	± 2,3	± 3,5	± 2,8

Blutentnahme [min]			0	30	60	90	120	150	180
Lactatwerte [mg/100ml]	●	1.	11,2	10,0	11,2	10,0	9,9	8,9	8,2
	△	2.	11,4	10,9	9,4	9,6	9,7	9,5	8,8

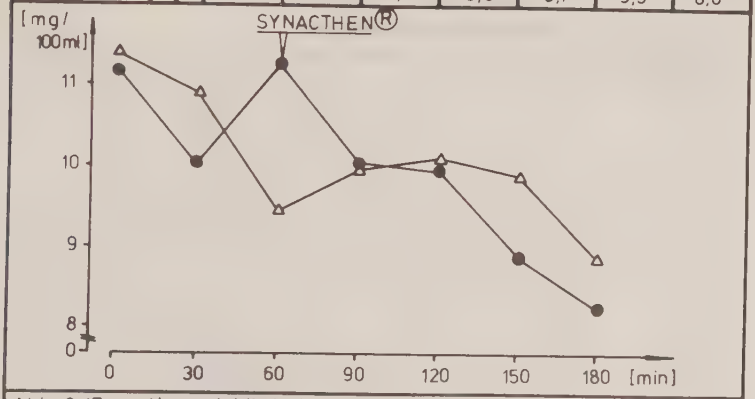


Abb. 6.17 : – Hyperglykämische Gruppe
– Lactat-Spiegel in mg/100ml
– n=2 Probanden
– Untersuchung nach Test I
– ● Vorversuch
– △ Somatostatin-Versuch

6.2. Gruppe II

6.2.1. Blutzucker

Die Mittelwerte der Vorversuche ergaben gering abfallende Blutzucker-Spiegel bis zur intravenösen Injektion des Synacthens^{R}. Nach der Injektion stiegen die Blutzuckerspiegel wieder an. Gegen Ende des Testes nahmen die Blutzuckerkonzentrationen wieder Anfangswerte an (0 Minuten: 79 mg/100 ml; 180 Minuten: 75,3 mg/100 ml). Während des Somatostatin-Testes kam es bis zur intravenösen Injektion des Synacthens^{R} zu einem Abfall der Blutzuckerspiegel. Nach der Injektion blieben die Blutzuckerkonzentrationen konstant (siehe Tab. 6.17., Abb. 6.18.).

Tab. 6.17.: - Gruppe II
- Blutzuckerspiegel in mg/100 ml
- n = 3 Probanden
- Untersuchung nach Test II
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Probanden \ Minuten		0	30	60	90	120	150	180
He. G.	1.	86	85	74	81	75	86	85
	2.	83	75	85	93	95	100	98
Fr. D.	1.	73	70	75	79	78	71	65
	2.	80	70	60	58	63	58	58
Ap. E.	1.	78	83	73	80	85	86	84
	2.	95	87	80	76	69	71	70
Gesamt	1.	237	238	222	240	238	243	234
Mittelwert $\bar{x}$	1.	79	79,3	74	80	79,3	81	78
σ	1.	± 6,6	± 8,1	± 1,0	± 1,0	± 5,1	±8,7	±11,3
Gesamt	2.	258	232	225	227	227	229	226
Mittelwert $\bar{x}$	2.	86	77,3	75	75,7	75,7	76,3	75,3
σ	2.	± 7,9	± 8,7	±13,2	±17,5	±17,0	±21,5	± 20,5

Blutentnahme [min]			0	30	60	90	120	150	180
Blutzucker	●	1.	79	79,3	74	80	79,3	81	78
[mg/100ml]	△	2.	86	77,3	75	75,7	75,7	76,3	75,3

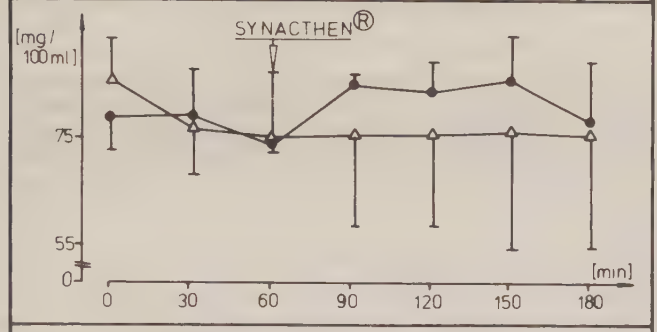


Abb 6.18. – Gruppe II
– Blutzuckerspiegel in mg/100 ml
– n = 3 Probanden
– Untersuchung nach Test II
– ● Vorversuch
– △ Somatostatinversuch

6.2.2. Plasma-Cortisol

Die errechneten Mittelwerte der Cortisol-Konzentrationen ergaben, daß qualitativ das gleiche Verhalten der Cortisol-Spiegel vorlag wie es schon in der Gruppe I ersichtlich wurde (siehe S. 74). Die anfängliche Bolus-Injektion hatte keinen Einfluß auf die Cortisol-Spiegel. Es konnten auch hier gleiche Verläufe zwischen Vorversuch und Somatostatin-Versuch festgestellt werden. Vor der Synacthen^{R}-Injektion nahmen die Cortisol-Spiegel ab. Danach erfolgte ein steiler Anstieg der in eine Phase langsamerer Anstiege bzw. Plateau-Bildung überging (siehe Tab. 6.18., Abb. 6.19.).

Blutentnahme [min]			0	30	60	90	120	150	180
Cortisolwerte	●	1.	15,8	11,1	10,7	32,5	36,5	30,8	39,4
[µg / 100 ml]	△	2.	15,3	11,6	10,6	28,4	39,9	38,6	39,6

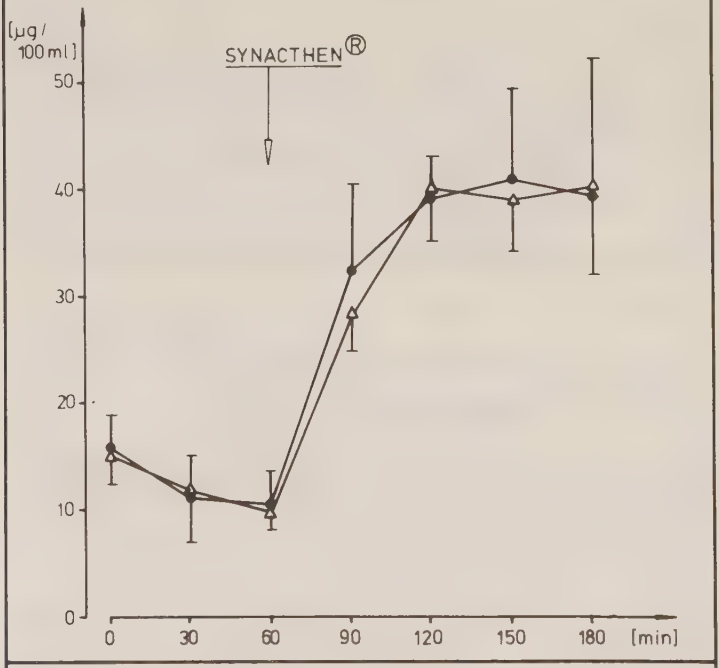


Abb. 6.19. : — Gruppe II
— Cortisolspiegel in µg/100 ml
— n = 3 Probanden
— Untersuchung nach Test II
— ● Vorversuch
— △ Somatostatin-Versuch

Tab. 6.18. : - Gruppe II
- Plasma-Cortisol-Spiegel in µg/100 ml
- n = 3 Probanden
- Untersuchung nach Test II
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Probanden \ Minuten		0	30	60	90	120	150	180
He. G.	1.	17,3	15,8	14,3	39,0	37,7	49,0	47,3
	2.	14,2	14,8	12,3	29,8	43,3	33,3	53,9
Fr. D.	1.	17,9	9,3	10,3	23,1	39,7	41,5	33,0
	2.	13,7	10,7	9,3	30,7	36,7	41,3	32,0
Ap. E.	1.	12,3	8,3	7,5	35,5	32,0	32,0	38,0
	2.	17,9	9,3	10,3	24,7	39,7	41,3	33,0
Gesamt	1.	47,5	33,4	32,1	97,6	109,4	122,5	118,3
Mittelwert $\bar{x}$	1.	15,8	11,1	10,7	32,5	36,5	30,8	39,4
σ	1.	± 3,1	± 4,1	± 3,4	± 8,4	± 4,0	± 8,5	± 7,2
Gesamt	2.	45,8	34,8	31,9	85,2	119,7	115,9	118,9
Mittelwert $\bar{x}$	2.	15,3	11,6	10,6	28,4	39,9	38,6	39,6
σ	2.	± 2,3	± 2,9	± 1,5	± 3,2	± 3,3	± 4,6	±12,4

6.2.3. Lactat

Die Lactat-Spiegel zeigten, daß die Konzentrationen nicht durch die Somatostatin-Infusion plus Bolus-Injektion zu beeinflussen waren. Die Mittelwerte ergaben im Vorversuch und Somatostatin-Versuch gering abfallende Spiegel von Beginn bis zum Ende des Versuches. Es konnte ein gleiches Verhalten im Vorversuch und im Somatostatin-Versuch festgestellt werden (siehe Tab. 6.19., Abb. 6.20.).

Tab. 6.19.: - Gruppe II
- Lactat-Spiegel in mg/100 ml
- n = 3 Probanden
- Untersuchung nach Test II
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Probanden \ Minuten		0	30	60	90	120	150	180
He. G.	1.	12,3	11,5	12,1	10,1	10,1	10,1	9,6
	2.	13,1	12,5	12,5	12,7	12,7	12,5	11,5
Fr. D.	1.	7,8	8,1	7,8	8,5	8,3	8,3	7,8
	2.	10,3	8,5	9,1	8,9	8,3	8,3	8,3
Ap. E.	1.	12,1	11,5	11,5	11,5	11,9	11,5	11,5
	2.	11,7	11,3	11,3	10,5	11,5	11,3	10,9
Gesamt	1.	32,2	31,1	31,4	30,1	30,3	29,9	28,9
Mittelwert $\bar{x}$	1.	10,7	10,4	10,5	10,0	10,1	10,0	9,6
σ	1.	$\pm$ 2,5	$\pm$ 2,0	$\pm$ 2,3	$\pm$ 1,5	$\pm$ 1,8	$\pm$ 1,6	$\pm$ 1,9
Gesamt	2.	35,1	32,3	32,9	32,1	32,5	32,1	30,7
Mittelwert $\bar{x}$	2.	11,7	10,8	11,0	10,7	10,8	10,7	10,2
σ	2.	$\pm$ 1,4	$\pm$ 2,0	$\pm$ 1,7	$\pm$ 1,9	$\pm$ 2,3	$\pm$ 2,2	$\pm$ 1,7

Blutentnahme [min]			0	30	60	90	120	150	180
Lactatwerte	●	1.	10,7	10,4	10,5	10,0	10,1	10,0	9,6
[mg/100 ml]	△	2.	11,7	10,8	11,0	10,7	10,8	10,7	10,2

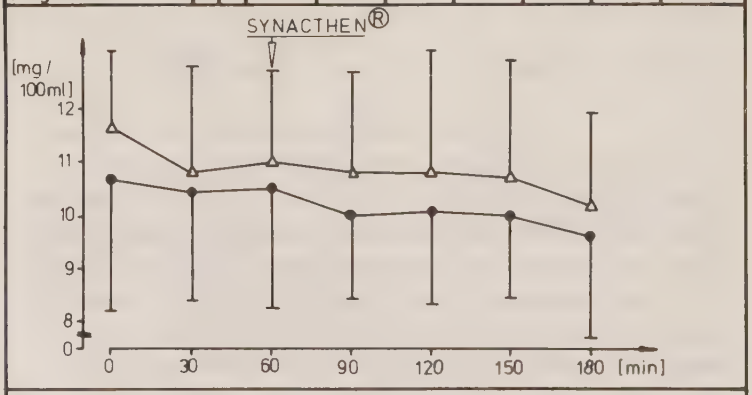


Abb. 6.20.: — Gruppe II
— Lactatspiegel in mg/100 ml
— n = 3 Probanden
— Untersuchung nach Test II
— ● Vorversuch
— △ Somatostatin-Versuch

6.3. Gruppe III

6.3.1. Blutzucker

Die Mittelwerte der Blutzucker-Konzentrationen des Vorversuchs waren über die gesamte Testdauer annähernd konstant. Beim Somatostatin-Versuch kam es zu einem Anstieg der Blutzuckerspiegel während der gesamten Testdauer, wobei der letzte ermittelte Wert wieder abfiel. Die Ausgangskonzentrationen lagen im Vorversuch und im Somatostatin-Versuch in vergleichbarer Höhe (Abb. 6.21.). Während der letzten fünf Messungen (180, 210, 240, 270, 300 Minuten) konnte eine schwache Signifikanz ($p < 0,05$) zwischen den Mittelwerten des Vorversuchs und des Somatostatin-Versuchs errechnet werden (siehe Tab. 6.20., Abb. 6.21.).

Blutentnahme/min		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
Blutzucker	● 1	82	81	79	78	79	78	77	75	78	77	78
[mg/100ml]	△ 2	83	78	80	84	92	87	96	99	103	106	98

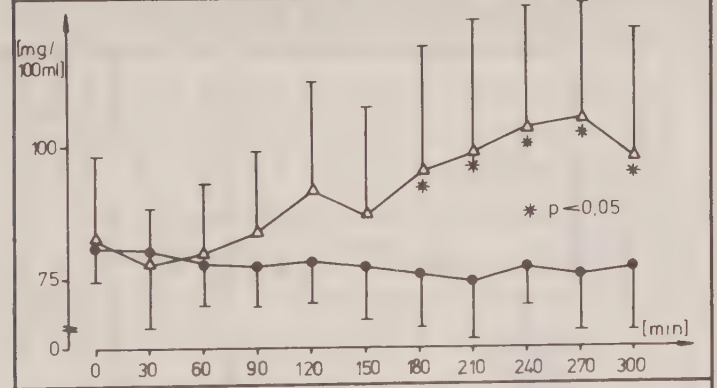


Abb. 6.21.: – Gruppe III
– Blutzuckerspiegel in mg/100ml
– n = 5 Probanden
– Untersuchung nach Test III
– ● Vorversuch
– △ Somatostatin-Versuch

Tab.6.20. : - Gruppe III
- Blutzucker in mg/100 ml
- n = 5 Probanden
- Untersuchung nach Test III
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Probanden \ Minuten		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
Rö. C.	1.	75	70	67	65	67	65	66	67	67	65	65
	2.	65	58	60	57	59	50	56	60	63	63	60
Gä. A.	1.	90	90	87	83	87	89	89	89	89	90	90
	2.	97	92	97	95	90	88	113	120	116	135	130
Bl. P.	1.	80	87	85	86	86	89	85	82	83	88	90
	2.	75	81	82	97	115	100	98	98	102	100	96
He. G.	1.	86	77	76	75	75	74	74	62	75	69	71
	2.	80	77	78	85	95	100	118	125	139	135	113
Fi. H.	1.	80	80	79	80	80	75	70	76	75	74	73
	2.	100	82	82	87	100	98	95	92	94	95	90
Gesamt	1.	411	404	394	389	395	392	384	376	389	386	389
Mittelwert $\bar{x}$	1.	82	81	79	78	79	78	77	75	78	77	78
σ	1.	$\pm$ 6	$\pm$ 8	$\pm$ 8	$\pm$ 8	$\pm$ 8	$\pm$10	$\pm$10	$\pm$11	$\pm$ 8	$\pm$11	$\pm$12
Gesamt	2.	417	390	399	421	459	436	480	495	514	528	489
Mittelwert $\bar{x}$	2.	83	78	80	84	92	87	96	99	103	106	98
σ	2.	$\pm$15	$\pm$12	$\pm$13	$\pm$16	$\pm$21	$\pm$21	$\pm$24	$\pm$26	$\pm$28	$\pm$30	$\pm$26

6.3.2. Plasma-Cortisol

Die Cortisol-Spiegel fielen im Vorversuch - betrachtet man alle ermittelten Konzentrationen gemeinsam - während der Testdauer ab. Am Anfang war ein stärkerer Abfall zu verzeichnen, danach stieg der Spiegel leicht wieder an und fiel dann wiederum ab (siehe Abb. 6.22.). Im Somatostatin-Versuch zeigte sich bis zur 150. Minute nach Testbeginn eine Parallelität zwischen dem Vorversuch und dem Somatostatin-Versuch (bei beiden sanken die Konzentrationen ab). Nach dieser Zeit stiegen die Cortisol-Spiegel an, wobei der letzte errechnete Wert wieder abfiel (siehe Abb. 6.22.). Während der letzten zwei Messungen (270, 300 Minuten) konnte eine schwache Signifikanz ($p \leq 0{,}05$) zwischen den Mittelwerten des Vorversuches und des Somatostatin-Versuches errechnet werden.

Blutentnahme [min]		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
Cortisolwerte [µg/100 ml]	● 1.	13,6	10,9	10,8	11,5	11,1	11,0	10,7	9,0	9,5	8,9	8,3
	△ 2.	13,7	11,0	10,8	10,8	10,0	10,1	11,1	12,4	12,2	14,0	13,6

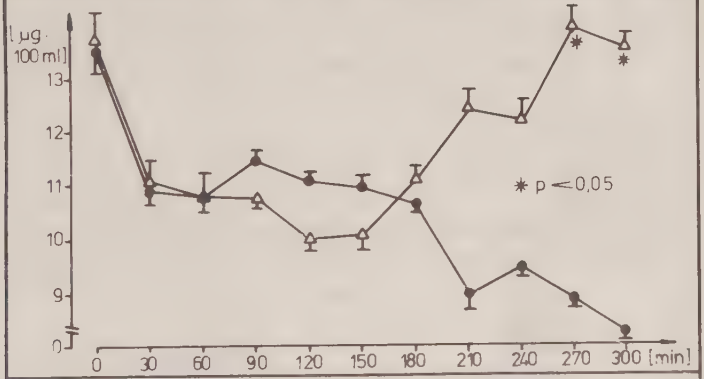


Abb. 6.22.: – Gruppe III
– Cortisolspiegel in µg/100 ml
– n = 5 Probanden
– Untersuchung nach Test III
– ● Vorversuch
– △ Somatostatin-Versuch

Tab. 6.21.: - Gruppe III
- Cortisol-Spiegel in µg/100 ml
- n = 5 Probanden
- Untersuchung nach Test III
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Probanden \ Minuten		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
Rö. C.	1.	11,8	11,5	10,3	12,5	11,5	11,5	9,6	11,7	8,7	10,7	10,1
	2.	9,2	8,6	7,3	9,1	8,6	14,7	12,5	16,5	15,7	15,9	12,5
Gä. A.	1.	14,0	8,0	7,7	12,4	10,5	10,9	10,7	4,7	8,4	5,8	5,7
	2.	9,7	9,3	7,0	10,5	8,3	8,0	13,1	13,8	12,8	17,5	14,8
Bl. P.	1.	11,4	9,3	8,7	10,8	10,8	11,2	9,8	8,2	11,0	9,3	7,8
	2.	12,3	8,0	9,2	9,3	10,1	10,6	11,4	13,3	14,8	15,7	15,3
He. G.	1.	19,2	12,9	14,5	11,0	10,6	11,2	11,8	11,4	10,7	10,7	9,7
	2.	20,5	12,9	15,7	11,0	10,2	8,3	10,5	8,2	8,7	10,2	13,1
Fi. H.	1.	11,5	12,9	12,9	10,8	12,2	10,3	11,5	9,0	8,5	8,0	8,5
	2.	17,0	16,0	15,2	14,3	12,9	9,0	8,0	10,3	9,0	10,8	12,2
Gesamt	1.	67,9	54,6	54,1	57,5	55,6	55,1	53,4	45,0	47,3	44,5	41,8
Mittelwert $\bar{x}$	1.	13,6	10,9	10,8	11,5	11,1	11,0	10,7	9,0	9,5	8,9	8,3
σ	1.	$\pm$3,3	$\pm$2,2	$\pm$2,8	$\pm$0,9	$\pm$0,7	$\pm$0,5	$\pm$1,0	$\pm$2,8	$\pm$1,3	$\pm$2,0	$\pm$1,7
Gesamt	2.	68,7	54,8	54,4	54,2	50,2	50,6	55,5	62,1	61,0	70,1	67,9
Mittelwert $\bar{x}$	2.	13,7	11,0	10,8	10,8	10,0	10,1	11,1	12,4	12,2	14,0	13,6
σ	2.	$\pm$4,9	$\pm$3,4	$\pm$4,3	$\pm$2,1	$\pm$1,8	$\pm$2,8	$\pm$2,0	$\pm$3,2	$\pm$3,2	$\pm$3,2	$\pm$1,4

6.3.3. Lactat

Die Lactat-Spiegel konnten - wie auch in der I. und II. Gruppe - nicht durch die Somatostatin-Infusion beeinflußt werden. Die Mittelwerte der Lactatkonzentrationen ergaben im Vorversuch und im Somatostatin-Versuch jeweils kontinuierlich fallende Lactat-Spiegel während der gesamten Testdauer (siehe Tab. 6.22., Abb. 6.23.).

Blutentnahme [min]		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
Lactatwerte	● 1.	10,2	9,1	9,5	8,8	8,7	8,4	8,7	8,7	8,4	8,2	8,1
[mg/100ml]	△ 2.	11,4	11,1	10,5	10,3	10,0	9,6	9,9	9,5	9,7	9,4	9,2

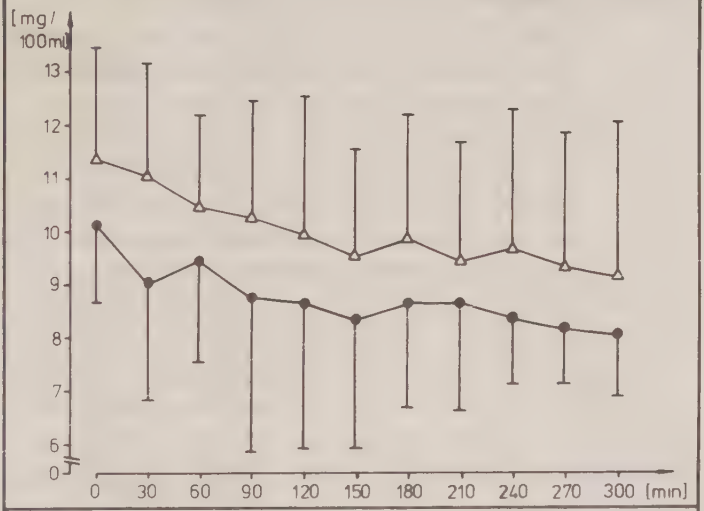


Abb. 6.23 : – Gruppe III
– Lactat-Spiegel in mg/100ml
– n=5 Probanden
– Untersuchung nach Test III
– ● Vorversuch
– △ Somatostatin-Versuch

Tab. 6.22. : - Gruppe III
- Lactatspiegel in mg/100 ml
- n = 5 Probanden
- Untersuchung nach Test III
- 1. Vorversuch
- 2. Somatostatin-Versuch

Probanden \ Minuten		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
Rö. C.	1.	7,8	7,4	8,3	8,3	7,6	7,0	7,6	7,8	6,8	7,6	6,4
	2.	8,7	8,9	9,1	8,7	7,6	7,8	7,8	8,1	8,3	8,1	7,2
Gä. A.	1.	11,3	10,7	11,3	11,1	10,7	9,5	9,3	9,1	8,7	8,9	9,3
	2.	12,9	13,7	11,5	12,1	11,1	10,9	9,7	9,1	8,3	8,1	7,6
Bl. P.	1.	9,7	7,0	7,6	6,4	6,6	7,2	7,4	8,1	7,8	8,1	8,1
	2.	9,7	10,7	10,5	10,5	10,5	10,1	10,9	9,9	10,3	9,1	8,5
He. G.	1.	11,7	12,1	11,9	12,5	12,7	12,3	12,1	12,1	10,3	9,7	9,3
	2.	13,3	12,9	12,9	12,9	13,7	12,1	13,3	13,3	14,1	13,9	14,5
Fi. H.	1.	10,3	8,1	8,3	5,8	6,2	6,0	7,2	6,6	8,5	6,8	7,6
	2.	12,4	9,4	8,8	7,4	7,2	7,4	7,8	7,4	7,8	8,1	8,5
Gesamt	1.	50,8	45,3	47,4	44,1	43,8	42,0	43,6	43,7	42,1	41,1	40,7
Mittelwert $\bar{x}$	1.	10,2	9,1	9,5	8,8	8,7	8,4	8,7	8,7	8,4	8,2	8,1
σ	1.	$\pm$1,5	$\pm$2,2	$\pm$2,0	$\pm$2,9	$\pm$2,8	$\pm$2,5	$\pm$2,0	$\pm$2,1	$\pm$1,3	$\pm$1,1	$\pm$1,2
Gesamt	2.	57,0	55,6	52,8	51,6	50,1	48,3	49,5	47,8	48,8	47,3	46,3
Mittelwert $\bar{x}$	2.	11,4	11,1	10,5	10,3	10,0	9,6	9,9	9,5	9,7	9,4	9,2
σ	2.	$\pm$2,1	$\pm$2,1	$\pm$1,7	$\pm$2,2	$\pm$2,6	$\pm$2,0	$\pm$2,3	$\pm$2,2	$\pm$2,6	$\pm$2,5	$\pm$2,9

6.4. Gruppe IV

In der Gruppe IV wurde ein Patient mit einer aktiven Akromegalie nach dem Test IV untersucht. Der Test dauerte 240 Minuten, unterteilt in eine Vorperiode von 30 Minuten, in eine Somatostatin-Periode von 90 Minuten und einer Nachbeobachtungsperiode von 120 Minuten (siehe S. 39).

6.4.1. Blutzucker

Nach 0 und 30 Minuten konnte in der Vorperiode ein Blutzuckerspiegel von jeweils 70 mg/100 ml gemessen werden. Während der Somatostatin-Periode war der erste gemessene Wert - 60 Minuten nach Testbeginn - gleich den Messungen in der Vorperiode (70 mg/100 ml). Die zwei weiteren Messungen innerhalb der Somatostatin-Periode ergaben kontinuierlich fallende Werte (90 Minuten: 60 mg/100 ml, 120 Minuten: 50 mg/100 ml). In der Nachbeobachtungsperiode stieg der Blutzuckerspiegel wieder an (150 Minuten: 60 mg/100 ml, 180 Minuten: 55 mg/100 ml, 210 Minuten: 60 mg/100 ml, 240 Minuten: 62 mg/100 ml).

Die Ausgangskonzentration von 70 mg/100 ml wurde innerhalb der Testzeit nicht mehr erreicht (siehe Abb. 6.24.).

Blutentnahme [min]	0	30	60	90	120	150	180	210	240
Blutzucker [mg/100 ml]	70	70	70	60	50	60	55	60	62

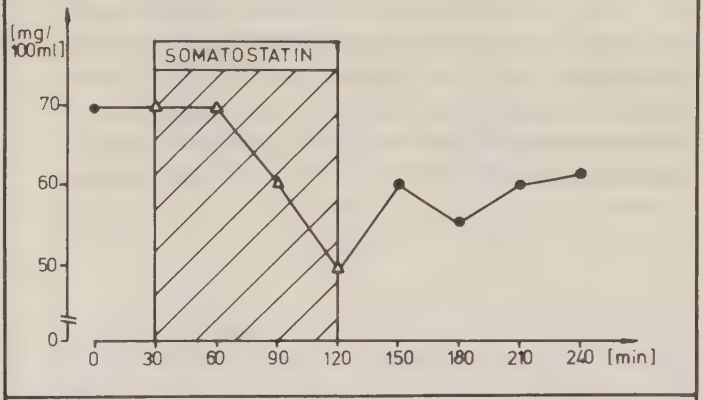


Abb. 6.24.: – Gruppe IV
– Blutzuckerspiegel in mg/100ml
– n = 1 Proband
– Untersuchung nach Test IV
– ● ohne Somatostatin-Infusion
– △ mit Somatostatin-Infusion

6.4.2. Plasma-Cortisol

Die Ausgangskonzentration bei 0 Minuten betrug 6,1 µg/100 ml. Bei der zweiten Messung nach 30 Minuten betrug die Cortisolkonzentration 6,0 µg/100 ml. 30 Minuten nach Beginn der Somatostatin-Periode zeigte sich eine geringe Erniedrigung des Cortisol-Spiegels auf 5,7 µg/100 ml. Nach 60 Minuten Somatostatin-Infusion sank der Cortisol-Spiegel auf 2,0 µg/100 ml. Am Ende der Somatostatinphase stieg die Cortisolkonzentration wieder leicht auf 3,3 µg/100 ml an. Die Werte in der Nachbeobachtungsperiode lagen wesentlich höher als in der Somatostatin-Periode, wobei die Cortisolwerte auch die Konzentrationen in der Vorperiode übertrafen (siehe Abb. 6.25.).

Nach 150 Minuten wurden 7 µg/100 ml, nach 180 Minuten 7,4 µg/100 ml, nach 210 Minuten 7,3 µg/100 ml und nach 240 Minuten 7,8 µg/100 ml gemessen (siehe Abb. 6.25.).

Blutentnahme [min]	0	30	60	90	120	150	180	210	240
Cortisolwerte [µg/100 ml]	6,1	6,0	5,7	2,0	3,3	7,0	7,4	7,3	7,8

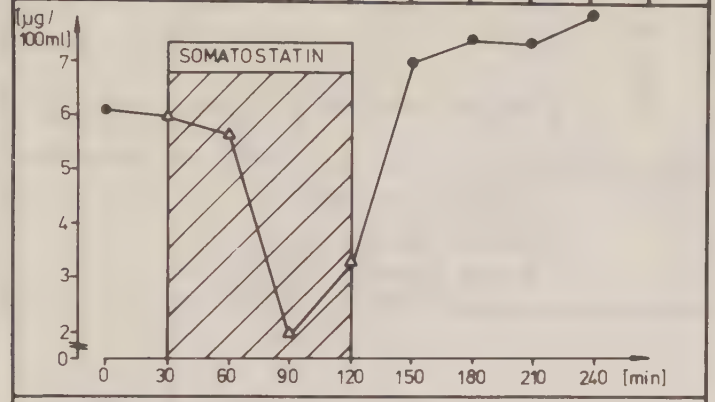


Abb. 6.25.: – Gruppe IV
– Cortisolspiegel in µg/100ml
– n = 1 Proband
– Untersuchung nach Test IV
– ● ohne Somatostatin - Infusion
– △ mit Somatostatin - Infusion

6.4.3. Lactat

Jeweils in der Somatostatin-Periode und in der Nachbeobachtungsperiode konnte eine erhöhte Lactatkonzentration gemessen werden. Betrachtet man die gemessenen Lactat-Spiegel, so konnte - die zwei erhöhten Werte nicht berücksichtigt - ein geringer Abfall der Spiegel während des Versuches festgestellt werden. Die Lactat-Spiegel wurden auch bei diesem Versuch durch die Somatostatin-Infusion nicht beeinflußt (siehe Abb. 6.26.).

Blutentnahme [min]	0	30	60	90	120	150	180	210	240
Lactatwerte [mg/100 ml]	10,2	9,9	10,7	10,1	9,8	9,7	10,3	9,8	9,6

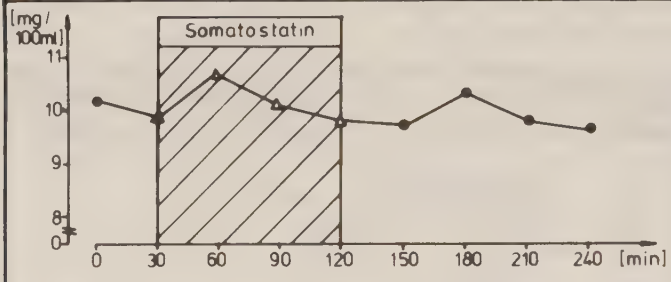


Abb. 6.26.: — Gruppe IV
— Lactatspiegel in mg/100 ml
— n=1 Probanden
— Untersuchung nach Test IV
— ● ohne Somatostatin – Infusion
— △ mit Somatostatin – Infusion

6.4.4. STH

In der Vorperiode wurden bei 0 Minuten 9,2 ng/ml und nach 30 Minuten 11,0 ng/ml gemessen. Während der Somatostatin-Infusion fielen die Konzentrationen nach 60 Minuten auf 8,3 ng/ml und nach 90 Minuten auf 4,7 ng/ml ab. Der letzte gemessene Wert innerhalb der Somatostatin-Periode stieg wieder an auf 6,6 ng/ml.
In der Nachbeobachtungsperiode war zunächst ein stetiger Anstieg des STH-Spiegels festzustellen. Die STH-Spiegel stiegen nach 150, 180, 210 Minuten auf 6,6; 8,5; 11,0 ng/ml. Der letzte innerhalb des Testes gemessene Wert nach 240 Minuten lag bei 8,2 ng/ml (siehe Abb. 6.27.).

Blutentnahme [min]	0	30	60	90	120	150	180	210	240
STH-Werte [ng/ml]	9,2	11,0	8,3	4,7	6,6	6,6	8,5	11,0	8,2

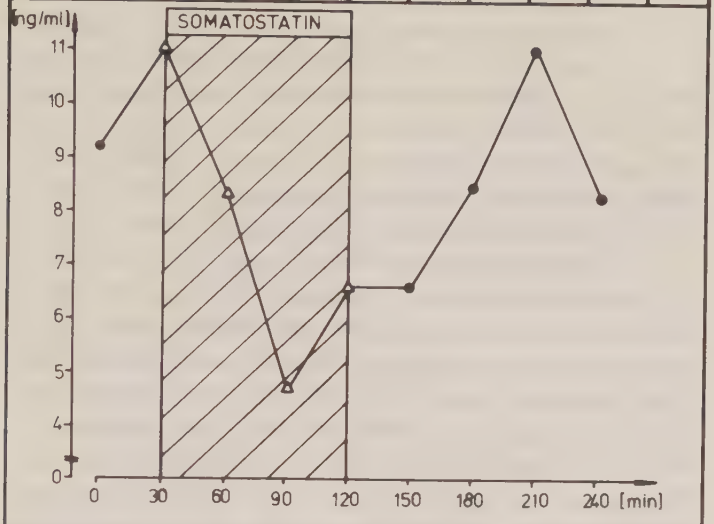


Abb. 6.27 : – Gruppe IV
– STH-Spiegel in ng/ml
– n = 1 Proband
– Untersuchung nach Test IV
– ● ohne Somatostatin-Infusion
– △ mit Somatostatin-Infusion

7. DISKUSSION

7.1. Wirkungen des Somatostatins auf den Blutzucker-Spiegel

Eigene Untersuchungen an normoglykämischen Probanden während einer Somatostatin-Infusion (Dauer: 60 Minuten) ergaben gegenüber den Kontrollwerten kontinuierlich abfallende Blutzucker-Konzentrationen. Der größte Abfall betrug 60 Minuten nach Versuchsbeginn 12,2 % (absolut: 9,7 mg/100 ml). Es ließ sich für diese Messung eine schwache Signifikanz gegenüber dem dazugehörigen Kontrollwert errechnen ($p < 0,05$). Eine Unterteilung in weibliche und männliche Probanden ergab qualitativ jeweils das gleiche Ergebnis. In der Literatur wird auch darüber berichtet, daß unter einer Somatostatin-Infusion ein Abfall der Blutzucker-Spiegel meßbar ist (ALFORD et al. 1974, DE VANE et al. 1974, SHERWIN et al. 1977). Es wurden sowohl signifikante als auch nicht signifikante Konzentrationsverminderungen errechnet. So sahen ALFORD et al. einen hoch signifikanten Abfall der Blutzucker-Spiegel. Interpretiert werden kann dieses Ergebnis dahingehend, daß Somatostatin Glucagon stärker hemmt als Insulin und es dadurch zur Blutzucker-Spiegel-Senkung kommen könnte. SHERWIN et al. beobachteten nach dem Konzentrationsabfall einen Anstieg der Blutzucker-Spiegel auf hyperglykämische Werte. Die Ursache der Hyperglykämie-Phase wird von diesen Autoren letztlich in einem Insulinmangel ge-

sehen. Aus dieser Beobachtung wurde geschlossen, daß Somatostatin bei gesunden Probanden nur vorübergehend eine Hypoglykämie erzeugen kann. Auch andere Autoren konnten die verminderte Glucoseverwertung unter Somatostatin beobachten und folgerten daraus, daß Somatostatin - zumindestens bei gesunden Probanden - eine diabetogene Wirkung hat (WALDHAEUSL et al. 1977).

Die nicht insulinpflichtigen hyperglykämischen Probanden der eigenen Untersuchung zeigten gegenüber den normoglykämischen Probanden in Hinblick auf diesen Parameter ein gegensätzliches Bild. Während der Somatostatin-Infusion (Dauer: 60 Minuten) konnte eine stetige Erhöhung der Blutzucker-Konzentration festgestellt werden. Zwischen Beginn und Ende des Testes kam es zu einem Anstieg von 10 mg/100 ml. Als mögliche Erklärung könnte die stärkere Suppression der Insulin-Spiegel dienen, da die untersuchten Probanden ausnahmslos übergewichtig waren und somit trotz erhöhtem Blutzucker-Spiegel ein Hyperinsulinismus angenommen werden muß. Ein gegensätzliches Verhalten wird bei insulinpflichtigen Diabetikern beobachtet. Innerhalb dieser Gruppe wird nach kurzfristiger Somatostatin-Infusion ein Abfall der Blutzucker-Konzentration gesehen (GERICH et al. 1974). Dieser Abfall konnte von diesen Autoren auch bei subcutan verabfolgtem Somatostatin gesehen werden. So läßt sich das gleiche Verhalten wie bei gesunden Probanden feststellen. Auch andere Autoren berichten, daß bei juvenilen Diabetikern die Glucose-Spiegel unter Somatostatin-Infusion sanken,

aber sie konnten dieses Verhalten im Gegensatz dazu nicht bei gesunden Probanden sehen (CHRISTENSEN et al. 1978). Eine andere Untersuchung befaßte sich mit dem Effekt des Somatostatins bei insulinabhängigen diabetischen Kindern. Hier konnte während einer Somatostatin-Infusion auch eine Verminderung der Blutzucker-Spiegel ermittelt werden (DEL GUERCIO et al. 1976). Der Abfall der Blutzucker-Spiegel könnte bei den insulinpflichtigen diabetischen Patienten auf die Supprimierung des Glucagons durch das Somatostatin zurück geführt werden. Dafür spricht auch die Beobachtung einer Hyperglucagonämie bei Diabetes-mellitus-Patienten (MÜLLER et al. 1970).

Neben den bisher beschriebenen Untersuchungen wurde in dieser Arbeit das Blutzuckerverhalten eines Akromegalie-Patienten während und nach einer Somatostatin-Infusion untersucht. Unter der Somatostatin-Infusion (Dauer: 90 Minuten) konnte ein kontinuierlicher Abfall der Blutzucker-Konzentration beobachtet werden. Die prozentuale Erniedrigung betrug - bezogen auf den Ausgangswert (70 mg/100 ml) - 28,6 % (absolut: 20 mg/100 ml). Andere Autoren sahen nur eine geringe Senkung des Blutzucker-Spiegels(ALTHOFF et al. 1976) bzw. gleichbleibende Spiegel (DUNN et al. 1976, WIEGELMANN et al. 1975). In der Nachbeobachtungsperiode (Dauer: 120 Minuten) dieser Untersuchung konnte wiederum ein Anstieg festgestellt werden. Ein Rebound-Effekt, wie er beispielsweise beim STH und Insulin (BORGEAT et al. 1974, BRAZEAU et al. 1973, PEAKE et al. 1973, VALE et al. 1973) zu sehen ist, trat nicht ein. Es wurde auch nicht der Ausgangswert wieder er-

reicht. Die höchste in der Nachbeobachtungsperiode gemessene Blutzucker-Konzentration betrug 62 mg/100 ml, somit konnte nur zu 88,6 % der Ausgangswert wieder erreicht werden. Autoren, die gleichzeitig die Insulin-Konzentration bestimmt haben, konnten zeigen, daß die Insulin-Spiegel während der Somatostatin-Infusion abfielen. Trotz Senkung der Insulin-Konzentration kommt es zur Verminderung der Blutzucker-Spiegel. Dieses Phänomen wird damit erklärt, daß die bei Akromegalie-Patienten stärker erhöhten Glucagon-Spiegel stärker supprimiert werden und dadurch der Blutzucker-Spiegel sinkt (CHEN et al. 1974, CHIDECKEL et al. 1974, GERICH et al. 1974, HANSEN et al. 1973, KOERKER et al. 1974). Damit könnte der gleiche Wirkungsmechanismus vorhanden sein wie bei insulinpflichtigen diabetischen Patienten. Die Insulin- und Glucagon-Wirkung soll dabei durch einen direkten Somatostatin-Effekt auf die Insulinzellen verursacht werden (ALBERTI et al. 1973, JOHNSON et al. 1975, WEIR et al. 1974).

Eigene Untersuchungen befaßten sich weiterhin mit den Wirkungen einer langfristigen Somatostatin-Infusion (Dauer: 300 Minuten). Die untersuchten Probanden wiesen vor Testbeginn normoglykämische Blutzuckerwerte auf. Zu Beginn konnte ein geringer Abfall der Blutzucker-Konzentration festgestellt werden. Ab 60 Minuten nach Testbeginn waren die Blutzucker-Spiegel höher als der Ausgangswert. Es konnte bis auf zwei Abweichungen ein kontinuierlicher Anstieg ermittelt werden. Die maximale Blutzucker-Konzen-

trationserhöhung betrug 36 % (absolut: 28 mg/ 100 ml). Ab 180 Minuten nach Testbeginn konnte bis Testende eine schwache Signifikanz ($p<0,05$) zwischen den Kontrollwerten und den unter der Somatostatin-Infusion gemessenen Blutzucker-Konzentrationen ermittelt werden.
In diesem Langzeitversuch wurde also am Anfang das gleiche Verhalten - nämlich ein Abfall des Blutzuckerspiegels - gesehen wie beim Kurzinfusionsversuch. Die in dieser Untersuchung beobachtete Blutzuckererhöhung in der Folgezeit des Testes ist auch von CHRISTENSEN et al. 1978 in einem Langzeitversuch unter einer Somatostatin-Infusion beschrieben worden. Einige Autoren, die auch dieses Verhalten sahen, sprechen dem Somatostatin - zumindest beim gesunden Probanden - einen diabetogenen Effekt zu (WALDHAEUSL et al. 1977).

7.2. Wirkungen des Somatostatins auf den Plasma-Cortisol-Spiegel

Bislang konnte unter Somatostatin keine Hemmung der Cortisol-Inkretion und damit indirekt auch keine Hemmung der ACTH-Inkretion festgestellt werden (BESSER et al. 1974, HALL et al. 1973). Auch nach einer insulin-induzierten Hypoglykämie war kein verändertes Verhalten feststellbar (BESSER et al. 1974, HALL et al. 1973, WIEGELMANN et al. 1975). Probanden mit einem glucagonproduzierenden Tumor zeigten nach

einer Bolus-Injektion und fortlaufender Somatostatin-Infusion einen Abfall der Plasma-Cortisol-Konzentration nach 60 Minuten (MORTIMER et al. 1974). Auch bei Patienten, die an einem Nelson-Syndrom litten, konnte eine Suppression der ACTH-Inkretion durch Somatostatin erreicht und somit die Cortisol-Konzentration vermindert werden (BENKER et al. 1975, TYRRELL et al. 1975). In dieser Untersuchung konnte während der kurzfristigen Somatostatin-Infusion (Dauer: 60 Minuten) bei den normoglykämischen Probanden ein kontinuierlicher Abfall der Cortisol-Konzentration ermittelt werden. Dieser Abfall der Cortisol-Konzentration zeigte sich aber auch im Vorversuch (Kontrollversuch), so daß der Somatostatin-Infusion keine Wirkung auf den Cortisol-Spiegel zugeschrieben werden kann. Dieses Verhalten wurde auch jeweils nach Aufteilung in weibliche und männliche Probanden gesehen. Weiterhin ist diese Beobachtung auch bei nicht insulinpflichtigen hyperglykämischen Probanden nachweisbar. In allen Gruppen dieser Untersuchung konnte somit eine Unbeeinflußbarkeit der Cortisol-Spiegel und damit indirekt der ACTH-Konzentration durch eine Somatostatin-Infusion ermittelt werden. Dieses Ergebnis stimmt mit den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen überein (BESSER et al. 1974, HALL et al. 1973, LUYCKX, LEFEBVRE 1976, WIEGELMANN et al. 1975).

Beim Langzeitversuch (Dauer: 300 Minuten) wurde gegenüber dem Kurzinfusionsversuch teilweise ein anderes Verhalten beobachtet. So konnte in der ersten Hälfte des Versuches das gleiche

Verhalten der Cortisol-Spiegel zwischen Vor- und Somatostatin-Versuch festgestellt werden. Innerhalb dieses Zeitraumes fiel die Cortisol-Konzentration ab (maximaler Abfall im Somatostatin-Versuch: 27 %, absolut: 3,7 µg/100 ml). Dieses Verhalten wurde innerhalb dieser Untersuchung schon beim Kurzinfusionsversuch gesehen. In der zweiten Hälfte des Langzeitversuches fiel der Cortisol-Spiegel im Vorversuch (Kontrollversuch) weiterhin stetig ab. Dies Verhalten entspricht auch der Tagesrhythmik, die für die Cortisol-Konzentration beobachtet wird. Im Gegensatz dazu stieg der Cortisol-Spiegel unter der Somatostatin-Infusion kontinuierlich in der zweiten Hälfte des Testes an (maximaler Anstieg: 40 %, absolut: 4 µg/100 ml). Gegen Ende des Testes konnte eine schwache Signifikanz ($p < 0{,}05$) zwischen den Kontrollwerten und den unter Somatostatin gemessenen Werten errechnet werden. Vielleicht ist es in der zweiten Phase gegenregulatorisch - aufgrund der Senkung des Cortisol-Spiegels - doch zu einer ACTH-Ausschüttung gekommen, die diese Konzentrationserhöhung bewirkte. Im Widerspruch zu dem in dieser Untersuchung gefundenem Ergebnis wurde bei einer Langzeit-Somatostatin-Infusion über 18 Stunden ein kontinuierlicher Abfall des Cortisol-Spiegels gesehen. Erst nach Absetzung der Infusion kam es zum Anstieg der Cortisol-Konzentration, die sogar den Ausgangswert übertraf (GERICH et al. 1975). Die adrenale Stimulation mit Hilfe des Synacthens^{R} wurde sowohl bei den normoglykämischen als auch bei den hyperglykämischen Probanden durchgeführt. Es zeig-

ten sich keine qualitativen Unterschiede zwischen dem Somatostatin-Versuch und dem Vorversuch (Kontrollversuch). Während der ersten 30 Minuten konnte ein steiler Anstieg des Cortisol-Spiegels gesehen werden, anschließend stieg die Cortisol-Konzentration bis Testende langsamer aber auch kontinuierlich an. Dieses Verhalten der Cortisol-Konzentration unter adrenaler Stimulation wird auch in der Literatur beschrieben (BESSER et al. 1974, HALL et al. 1973).

7.3. Wirkungen des Somatostatins auf den Lactat-Spiegel

Die ermittelten Lactatkonzentrationen innerhalb der einzelnen Gruppen zeigten ein uniformes Bild. Es konnte ein kontinuierlicher Abfall der Lactat-Spiegel im Blut über die gesamte Testdauer beobachtet werden, wobei allerdings bei Gruppen mit geringer Probandenzahl einzelne Abweichungen von diesem Bild zu sehen waren. Dieses Verhalten zeigte sich sowohl im Vorversuch (Kontrollversuch) als auch im Somatostatin-Versuch. Es war in dieser Arbeit kein Einfluß des Somatostatins und der Synacthen^{R}-Injektion auf den Lactat-Spiegel nachweisbar. Andere Autoren beobachteten einen Abfall des Lactat-Spiegels während der Somatostatin-Infusion. Dieser Abfall setzte sich nach Beendigung der Infusion noch 15 Minuten fort. Anschließend kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Lactat-Konzentration bis Testende (ALTHOFF et al. 1976).

7.4. Wirkungen des Somatostatins auf den Insulin-Spiegel

Erstmals wurde 1973 von ALBERTI et al. die Hemmwirkung des Somatostatins auf die Insulin-Inkretion beobachtet. Es konnten sowohl die basalen als auch die stimulierten Insulin-Spiegel supprimiert werden. Die Hemmung der Insulin-Inkretion konnte inzwischen von verschiedenen Arbeitsgruppen unter verschiedenen Bedingungen bestätigt werden; in vitro (CURRY et al. 1974, EFENDIC et al. 1975, GERICH et al. 1975), am Versuchstier (CHIDECKEL et al. 1975, JOHNSON et al. 1975. KOERKER et al. 1974, LEBLANC et al. 1975), an gesunden Probanden (ALFORD et al. 1974, DE VANE et al. 1974, EFENDIC et al. 1975, GERICH et al. 1974, SHERWIN et al. 1977), bei Akromegalie-Patienten (ALTHOFF et al. 1976, BESSER et al. 1974, PERACCHI et al. 1974, YEN et al. 1974). In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, daß unter einer Kurz-Somatostatin-Infusion die Insulin-Konzentration im Blut gesunder Probanden abfällt. Nach der adrenalen Stimulation durch Synacthen^{R} wurde eine Plateaubildung beobachtet. Gegen Testende stieg die Insulin-Konzentration wieder an. Eine schwache Signifikanz ($p < 0,05$) konnte gegen Ende des Testes zwischen den Kontrollwerten und den unter Somatostatin ermittelten Werten errechnet werden. Dieses Verhalten könnte dahingehend interpretiert werden, daß durch die Förderung der Gluconeogenese durch die Induktion der Cortisol-Inkretion wiederum die Ausschüttung des Insulins induziert wird. Aus dieser Insulin-In-

kretion könnte die gesehene Plateaubildung abgeleitet werden. Andere Autoren untersuchten die Bedeutung von Glucagon und dem Cyclo-AMP-System für den Hemmechanismus des Somatostatins auf die Insulin-Inkretion (EFENDIC et al. 1975, SCHATZ et al. 1976). Das in vitro an Langerhansschen Inseln von Ratten gewonnene Ergebnis zeigt, daß die stimulierte Insulin-Inkretion in Gegenwart von Glucagon bereits bei 100 ng/ml Somatostatin die Hormonfreisetzung hemmt. Ohne Gegenwart des Glucagons ist bei dieser Somatostatin-Konzentration noch kein Effekt nachweisbar. Nach Gabe von db-cAMP (Dibutyrylcyclo-AMP) konnte ebenfalls bei einer Somatostatin-Konzentration von 100 ng/ml ein Effekt beobachtet werden. Theophyllin hebt den Hemmeffekt des Somatostatins in Gegenwart des db-cAMP auf. Dieser Befund spricht wiederum dafür, daß der Angriffspunkt des Somatostatins bei der Insulin-Inkretions-Hemmung am Cyclo-AMP-System vermutet werden kann. Im Tierversuch - am Hund - konnte gezeigt werden, daß durch eine α-adrenerge Blockade mittels Phentolamin die Hemmwirkung des Somatostatins sowohl bei basaler als auch stimulierter Insulin-Inkretion ausbleibt. Diese Autoren vermuten, daß α-adrenerge Mechanismen eine Rolle in der Hemmung der Insulin-Inkretion durch Somatostatin spielen (SMITH et al. 1976). RAPTIS et al. beobachteten 1977 unter ß-adrenerger Stimulation durch Orciprenalin eine verminderte Insulin- und Glucagon-Konzentration. Diese Autoren folgerten aus ihren Beobachtungen, daß an der hem-

menden Wirkung des Somatostatins ß-adrenerge Rezeptoren beteiligt seien. Auch die Wirkung des Somatostatins bei Patienten mit einem Insulinom in Hinblick auf die Insulin-Konzentration im Blut wurde untersucht. Es konnte - im Gegensatz zum gesunden Probanden - nur eine partielle Suppression der Insulin-Spiegel gefunden werden (LUCKE et al. 1976). Andere Untersucher fanden nur bei einem Teil der Patienten einen Abfall der Insulin-Konzentration (LORENZI et al. 1975). Weiterhin konnte - bei einem metastasierenden Inselzellkarzinom - ein deutlicher Abfall des Insulin-Spiegels gesehen werden (CURNOW et al. 1975). Andere Autoren konnten bei Patienten mit einem Insulinom in Gegenwart von Tolbutamid keine Suppression der Insulin-Ausschüttung durch Somatostatin feststellen (LORENZI et al. 1975). An insulinpflichtigen diabetischen Kindern wurden die gleichen Veränderungen festgestellt wie bei erwachsenen insulinpflichtigen Diabetikern (DEL GUERCIO et al. 1976).

7.5. Wirkungen des Somatostatins auf den STH-Spiegel

Nach der Entdeckung des Somatostatins durch BRAZEAU 1973 und der Synthese durch die Arbeitsgruppe um GUILLEMIN wurden die Wirkungen dieses Hormons auf verschiedene Para-

meter des Blutes untersucht. CARLSON et al. konnte 1974 an perfundierten Rattenhypophysen die hemmende Wirkung des Somatostatins auf das STH nachweisen. Diese Wirkung konnte von einem anderen Autor bestätigt werden (STACHURA 1976). Zusätzlich konnte durch diesen Untersucher an perfundierten Rattenhypophysen nachgewiesen werden, daß das vorher radioaktiv markierte und gespeicherte STH durch Somatostatin an seinem Austritt aus den Zellen dosisabhängig gehemmt wird. In verschiedenen Tierversuchen konnte die suppressive Wirkung des Somatostatins auf die STH-Konzentration im Blut nach Stimulation durch verschiedene Stoffe wie Chlorpromazin, Isoprenalin (KATO et al. 1974), L-Dopa (LOVINGER et al. 1974), Morphin (MARTIN et al. 1975), Prostaglandin E 2 (SZABO et al. 1975) und Pentobarbital (BRAZEAU et al. 1974) nachgewiesen werden.
Beim Menschen sind unterschiedliche Ergebnisse ermittelt worden. So konnte der basale STH-Spiegel bei gesunden Probanden nicht bzw. nicht signifikant gesenkt werden (SILER et al. 1973). WAGNER et al. konnten 1975 an freiwilligen gesunden Probanden eine Hemmung der zuvor durch Endotoxin, Hyperthermie oder Arginin stimulierten STH-Inkretion sehen. Diese Untersucher sahen dieses Ergebnis auch bei insulinpflichtigen Diabetikern. Bei Patienten, die an einer aktiven Akromegalie litten und somit erhöhte STH-Spiegel im Blut aufwiesen, konnte unter einer Somatostatin-Infusion die STH-Konzentration gesenkt werden. Dabei ist es unabhängig,

ob lineares oder zyklisches Somatostatin verwandt wird (ALTHOFF et al. 1975, ALTHOFF et al. 1976, BESSER et al. 1974, BLOOM et al. 1974, HALL et al. 1973, MORTIMER et al. 1975, WIEGELMANN et al. 1975, YEN et al. 1974). Die gleiche Wirkung erzielt wahrscheinlich das Somatostatin auch bei diabetischen Patienten (HANSEN et al. 1973). Die Wirkung des Somatostatins auf den STH-Spiegel wurde in dieser Arbeit an einem Patienten, der an einer aktiven Akromegalie litt, untersucht. Auch hier konnte - wie in der Literatur beschrieben - eine Senkung der STH-Konzentration während der Somatostatin-Infusion - Laufzeit 90 Minuten - festgestellt werden. Es kam zu einer Verminderung der STH-Spiegel von 11 ng/ml auf 4,7 ng/ml. Somatostatin konnte bei diesem Patienten den Wachstumshormonspiegel um 57,3 % senken. Noch während der Somatostatin-Phase war ein geringer Anstieg der STH-Konzentration auf 6,6 ng/ml feststellbar. Trotz der Senkung der STH-Spiegel wurde aber der Normalwert von 2,3 $\pm$ 0,3 ng/ml (WERDER et al. 1975) nicht erreicht. In der Nachbeobachtungsperiode konnte bis 90 Minuten nach der Somatostatin-Infusion ein stetiger Anstieg der Blut-STH-Konzentration gemessen werden. Es wurde der Höchstwert vor der Somatostatin-Periode wieder erreicht (11 ng/ml). Dieser Rebound-Effekt kann dahingehend interpretiert werden, daß - jedenfalls kurzfristig - das Somatostatin nicht die Synthese und die Speicherung blockiert, sondern eher die Freisetzung aus den Zellen (COPINSCHI et al. 1974, HALL et al. 1973, MORTIMER et al. 1974). Dafür spricht einmal die schnelle Reaktion auf die So-

matostatin-Infusion und zum anderen die stetige und auch wieder schnell erfolgende Konzentrationserhöhung nach Beendigung der Infusion. Um überhaupt eine Suppression des Wachstumshormons durch Somatostatin zu erreichen, muß mit einer Infusion mindestens 80 µg/h kontinuierlich zugeführt werden. Untersuchungen des STH bei Supprimierung ergaben, daß besonders die "small"-Form (Molekulargewicht ca. 20 000) in geringeren Anteilen vorhanden war. Die "big"-Form und die "big-big"-Form wurde kaum supprimiert (BENKER et al. 1975). Im Tierversuch konnte nach Stress-Situationen (Elektroschock, Verminderung des Blutvolumens) und vorheriger Behandlung mit Schaf-Somatostatin-Antiserum gezeigt werden, daß die zu erwartende erhöhte STH-Konzentration ausbleibt, ganz im Gegensatz zu den Versuchstieren, die mit normalem Schaf-Serum oder gar nicht behandelt wurden (ARIMURA et al. 1976).

8. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluß des Somatostatins auf die Nebennierenrindenfunktion, den Kohlenhydratstoffwechsel und die Hypophysenvorderlappenfunktion bei gesunden Probanden und Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage bzw. mit aktiver Akromegalie zu untersuchen. Innerhalb unterschiedlicher Versuchsanordnungen wurden folgende Parameter des menschlichen Blutes bestimmt: Blutzucker, Plasma-Cortisol, Lactat, Insulin und Wachstumshormon (STH).

Kurzfristige Somatostatin-Infusion (60 Minuten)

Sowohl der Plasma-Cortisol- als auch der Lactat-Spiegel konnte bei den normoglykämischen und hyperglykämischen Probanden nicht beeinflußt werden. Die normoglykämischen Probanden zeigten gegenüber dem Kontrollversuch einen schwach signifikanten Abfall ($p < 0,05$) des Blutzuckerspiegels, die nicht insulinpflichtigen hyperglykämischen Probanden dagegen einen Anstieg der Blutzukkerkonzentration. Da bei diesen Probanden aufgrund ihres Übergewichtes ein Hyperinsulinismus angenommen werden kann, ist es wahrscheinlich, daß der Anstieg des Blutzuckerspiegels auf einer relativ stärkeren Suppression der Insulin-Inkretion durch Somatostatin beruht. Der Insulinspiegel der normoglykämischen Probanden sank stärker ab und zeigte gegenüber dem Kontrollversuch eine schwache Signifikanz ($p < 0,05$).

Kurzfristige Somatostatin-Infusion (60 Minuten) plus Somatostatin-Bolus-Injektion

Eine Somatostatin-Bolus-Injektion am Anfang der kurzfristigen Somatostatin-Infusion hatte im Vergleich zur alleinigen kurzfristigen Somatostatin-Infusion keinen zusätzlichen Effekt auf die Parameter Blutzucker, Plasma-Cortisol und Lactat.

Langfristige Somatostatin-Infusion (300 Minuten)

Nach anfänglich geringer Senkung konnte ein stetiger Anstieg der Blutzuckerspiegel beobachtet werden. Zwischen den Kontrollwerten und den Blutzuckerkonzentrationen, die unter Somatostatin gegen Ende des Testes ermittelt wurden, konnte eine schwache Signifikanz ($p < 0,05$) errechnet werden. Der Plasma-Cortisol-Spiegel fiel während der ersten Hälfte des Testes sowohl im Kontrollversuch als auch im Somatostatinversuch kontinuierlich ab. In der zweiten Hälfte wurde unter Somatostatin ein gleichmäßiger Anstieg des Plasma-Cortisol-Spiegels gesehen. Im Gegensatz dazu fiel der Cortisol-Spiegel im Kontrollversuch weiterhin ab. Eine schwache Signifikanz ($p < 0,05$) konnte zwischen den Kontrollwerten und den unter Somatostatin gegen Ende des Versuches gemessenen Werten errechnet werden. Die Lactat-Spiegel waren nicht beeinflußbar.

Stimulation der adrenalen Cortisol-Inkretion unter Somatostatin

Unter einer Somatostatin-Infusion konnte gegenüber dem Kontrollversuch keine verstärkte adrenale Stimulierbarkeit der Cortisol-Inkretion mittels Synacthen^{R} beobachtet werden, da in beiden Versuchsanordnungen die gleichen Cortisol-Konzentrationen gemessen wurden; wobei anfangs ein steiler Anstieg und danach eine verzögerte Erhöhung der Cortisol-Spiegel gesehen werden konnte.

Veränderung der Blutparameter unter Somatostatin-Infusion bei aktiver Akromegalie

Der erhöhte STH-Spiegel sank während der Somatostatin-Infusion kontinuierlich ab. In der Nachbeobachtungsperiode konnte eine stetige Erhöhung des STH-Spiegels über bzw. bis zum Ausgangswert beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, daß Somatostatin die Ausschüttung des STH aus der Zelle hemmt und nicht in die Synthese oder Speicherung des Hormons eingreift. Ebenso sank der Plasma-Cortisol-Spiegel während der Infusion ab und stieg in der Nachbeobachtungsperiode über den Ausgangswert an. Der Blutzucker-Spiegel sank während der Infusion ab und stieg in der Nachbeobachtungsperiode an, erreichte jedoch die Ausgangskonzentration nicht mehr. Zum Absinken des Blutzuckerspiegels führte vermutlich die Verminderung der STH-Konzentration während der Infusion, da STH eine anti-insulinäre Wirkung besitzt. Der Lactat-Spiegel wurde nicht beeinflußt.

9. LITERATURVERZEICHNIS

ALBERTI, K.G.M.M., CHRISTENSEN, N.J., CHRISTENSEN, S.E., HANSEN, AA. P., IVERSEN, J., LUNDBAEK, K., SEYER-HANSEN, K., ØRSKOV, H.:
Inhibition of Insulin Secretion by Somatostatin
Lancet, II, 1299-1301, (1973)

ALBERTI, K.G.M.M., CHRISTENSEN, N.J., IVERSEN, J., ØRSKOV, H.:
Role of Glucagon and Other Hormones in Development of Diabetic Ketoacidosis
Lancet, I, 1307-1311, (1975)

ALFORD, F.P., BLOOM, S.R., NABARRO, J.D.N., HALL, R., BESSER, G.M., COY, D.H., KASTIN, A.J., SCHALLY, A.V.:
Glucagon Control of Fasting Glucose in Man
Lancet, II, 974-977, (1974)

ALPERT, L.C., BRAWER, J.R., PATEL, Y.C., REICHLIN, S.:
Somatostatinergic Neurons in Anterior Hypothalamus: Immunohistochemical Localization
Endocrinology, 98, 255-258, (1976)

ALTHOFF, P.-H., HANDZEL, R., SCHÖFFLING, K.:
Influence of Somatostatin (Growth Hormone Release Inhibiting Hormone = GH-RIH) in Acromegalie Patients
Acta Endocr. (Kbh), Suppl. 193, Abstr. 71, (1975)

ALTHOFF, P.-H., NEUBAUER, M., HANDZEL, R., SCHÖFFLING, K.:
Untersuchungen zum Einfluß von Somatostatin und Bromocriptin (CB-154) auf die Wachstumshormonsekretion bei Akromegalen
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med., 82, 1515-1520, (1976)

ARIMURA, A., SATO, H., COY, D.H., SCHALLY, A.V.:
Radioimmunoassay for GH-Release Inhibiting Hormone
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 148, 784-789, (1975)

ARIMURA, A., SATO, H., DUPONT, A., NISHI, N., SCHALLY, A.V.:
Abundance of Immunoreactive GH-Release Inhibiting Hormone in the Stomach and the Pancreas of Rat
Fed. Proc., 34, 273, (1975)

ARIMURA, A., SMITH, W.D., SCHALLY, A.V.:
Blockade of the Stress-Induced Decrease in Blood GH by Anti-Somatostatin Serum in Rats
Endocrinology, 98, 540-543, (1976)

ARIMURA, A., SCHALLY, A.V.:
Increase in Basal and Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH)-Stimulated Secretion of Thyrotropin (TSH) by Passive Immunization with Antiserum to Somatostatin in Rats
Endocrinology, 98, 1069-1072, (1976)

ARNOLD, R., CREUTZFELDT, W.:
Hemmung der pentagastrin-induzierten Säuresekretion des Magens beim Menschen durch Somatostatin
Dtsch. med. Wschr., 100, 1014-1016, (1975)

ARNOLD, R., KÖBBERLING, J., TRACK, N.S., CREUTZFELDT, W.:
Lowering of Basal and Stimulated Serum Immunoreactive Gastrin and Gastric Secretion in Patients with Zollinger-Ellison Syndrome by Somatostatin
Acta Endocr. (Kbh), Suppl. 193, Abstr. 75, (1975)

BARDEN, N., LAVOIE, M., DUPONT, M.L.A., COTE, J., COTE, J.-P.:
Stimulation of Glucagon Release by Addition of Anti-Somatostatin Serum to Islets of Langerhans in Vitro
Endocrinology, 101, 635-638, (1977)

BARROS D'SA, A.A.J., BLOOM, S.R., BARON, J.H.:
Direct Inhibition of Gastric Acid by Growth-Hormone Release-Inhibiting Hormone in Dogs
Lancet, I, 886-887, (1975)

BARROS D'SA, A.A.J., BLOOM, S.R., BARON, J.H.:
Inhibition by Somatostatin (Growth-Hormone Release-Inhibiting Hormone, GH-RIH) of Gastric Acid and Pepsin and G-Cell Release of Gastrin
Gut, 19, 315-320, (1978)

BASABE, J.C., CRESTO, J.C., APARICIO, N.:
Studies on the Mode of Action of Somatostatin on Insulin Secretion
Endocrinology, 101, 1436-1443, (1977)

BENKER, G., REINWEIN, D.:
Somatostatin
Wirkungen und mögliche klinische Bedeutung
Dtsch. med. Wschr., 100, 961-964, (1975)

BENKER, G., MORTIMER, C.H., CHAIT, A., LOWRY, P.J., BESSER, G.M., COY, D.H., KASTIN, A., SCHALLY, A.V.:
Heterogeneity of Human Growth Hormone in Plasma and Urine: Influence of Growth Hormone Release Inhibiting Hormone
Acta Endocr. (Kbh), Suppl. 193, Abstr. 72, (1975)

BERELOWITZ, M., KRONHEIM, S., PIMSTONE, B., SHAPIRO, B.:
Somatostatin-Like Immunoreactivity in Rat Blood
Characterization, Regional Differences, and Responses to Oral and Intravenous Glucose
J. Clin. Invest., 21, 1410-1414, (1978)

BESSER, G.M., MORTIMER, C.H., CARR, D., SCHALLY, A.V., COY, D.H., EVERED, D., KASTIN, A.J., TUNBRIDGE, W.M.G., THORNER, M.O., HALL, R.:
Growth Hormone Release Inhibiting Hormone in Acromegaly
Br. Med. J., 1, 352-355, (1974)

BESSER, G.M., MORTIMER, C.H., McNEILLY, A.S., THORNER, M.O., BATISTONI, G.A., BLOOM, S.R., KASTRUP, K.W., HANSSEN, K.F., HALL, R., COY, D.H., KASTIN, A.J., SCHALLY, A.V.:
Long-term Infusion of Growth Hormone Release Inhibiting Hormone in Acromegaly: Effects on Pituitary and Pancreatic Hormones
Brit. Med. J., 4, 622-627,(1974)

BESSER, G.M., HALL, R., SCHALLY, A.V., COY, D.H., BLOOM, S.R.:
The Actions of Growth Hormone Release-Inhibiting Hormone in Man
Acta Endocr. (Kbh), Suppl. 192, 175-177, (1975)

BESSER, G.M., PAXTON, A.M., JOHNSON, S.A.N., MOODY, E.J., MORTIMER, C.H., HALL, R., GOMEZ-PAN, A., SCHALLY, A.V., KASTIN, A.J., COY, D.H.:
Impairment of Platelet Function by Growth-Hormone Release-Inhibiting Hormone
Lancet, I, 1166-1168, (1975)

BHATHENA, S.J., PERRINO, P.V., VOYLES, N.R., SMITH, S.S., WILKINS, S.D., COY, D.H., SCHALLY, A.V., RECANT, L.:
Reversal of Somatostatin Inhibition of Insulin and Glucagon Secretion
Diabetes, 25, 1031-1040, (1976)

BLOOM, S.R., MORTIMER, C.H., THORNER, M.O., BESSER, G.M., HALL, R., GOMEZ-PAN, A., ROY, V.M., RUSSEL, R.C.G., COY, D.H., KASTIN, A.J., SCHALLY, A.V.:
Inhibition of Gastrin and Gastric-Acid Secretion by Growth-Hormone Release-Inhibiting Hormone
Lancet, II, 1106-1109, (1974)

BORGEAT, P., LABRIE, F., DROUIN, J., BELANGER, A., IMMER, H., SESTANJ, K., NELSON, V., GOTZ, M., SCHALLY, A.V., COY, D.H., COY, E.J.:
Inhibition of Adenosine 3', 5'-Monophosphate Accumulation in Anterior Pituitary Gland in Vitro by Growth Hormone-Release Inhibiting Hormone
Biochem. Biophys. Res. Commun., 56, 1052-1059, (1974)

BOTTAZZO, G.F., LENDRUM, R.:
Separate Autoantibodies to Human Pancreatic Glucagon and Somatostatin Cells
Lancet, II, 873-876, (1976)

BOWERS, C.Y., WU, B., CHANG, J., MARSHALL, L., FOLKERS, K.:
Comparison of the Effect of Triiod Triiodtyronine (T3) and Synthetic Growth Hormone-Inhibiting Factor (GIF) on the Induced Release of TSH
Fed. Proc., 33, Abstr. 344, (1974)

BRAZEAU, P., VALE, W., BURGUS, R., LING, N., BUTCHER, M., RIVIER, J., GUILLEMIN, R.: Hypothalamic Polypeptide That Inhibits the Secretion of Immunoreaktive Pituitary Growth Hormone
Science, 179, 77-79 (1973)

BRAZEAU, P., VALE, W., RIVIER, J., GUILLEMIN, R.: Acylated Des-(ALA^1-GLY^2)-Somatostatin Analogs: Prolonged Inhibition of Growth Hormone Secretion
Biochem. Biophys. Res. Commun., 60, 1202-1207, (1974)

BRAZEAU, P., GUILLEMIN, R.: Somatostatin: Newcomer from the Hypothalamus
N. Engl. J. Med., 290, 963-964, (1974)

BRAZEAU, P., RIVIER, J., VALE, W., GUILLEMIN, R.: Inhibition of Growth Hormone Secretion in the Rat by Synthetic Somatostatin
Endocrinology, 94, 184-187, (1974)

BROWN, M., VALE, W.: Central Nervous System Effects of Hypothalamic Peptides
Endocrinology, 96, 1333-1336, (1975)

BROWN, M., RIVIER, J., VALE, W.:
Biological Activity of Somatostatin and Somatostatin Analogs on Inhibition of Arginine-Induced Insulin and Glucagon Release in the Rat
Endocrinology, 98, 336-343, (1976)

BROWNSTEIN, M., ARIMURA, A., SATO, H., SCHALLY, A.V., KIZER, J.S.:
The Regional Distribution of Somatostatin in the Rat Brain
Endocrinology, 96, 1456-1461, (1975)

BROWNSTEIN, M.J., ARIMURA, A., FERNANDEZ-DURANGO, R., SCHALLY, A.V., PALKOVITS, M., KIZER, J.S.:
The Effect of Hypothalamic Deafferentiation on Somatostatin-Like Activity in the Rat Brain
Endocrinology, 100, 246-249, (1977)

CANESE, M.G., BUSSOLATI, G.:
Immuno-Electron-Cytochemical Localization of the Somatostatin Cells in the Human Antral Mucosa
J. Histochem. Cytochem., 25, 1111-1118, (1977)

CARLSON, H.E., MARIZ, I.K., DAUGHADAY, W.H.:
Thyrotropin-Releasing Hormone Stimulation and Somatostatin Inhibition of Growth Hormone Secretion from Perfused Rat Adenohypophyses
Endocrinology, 94, 1709-1713, (1974)

CARR, D., GOMEZ-PAN, A., WEIGHTMAN, D.R., ROY, W.C., HALL, M., BESSER, G.M., THORNER, M.O., McNEILLY, A.S., SCHALLY, A.V., KASTIN, A.J., COY, D.H.:
GH-RIH: Actions on Thyrotropin and Prolactin Secretion After Thyrotropin-Releasing Hormone
Br. Med. J., 3, 67-69, (1975)

CARTER, R.F., BITAR, K.N., ZFASS, A.M., MAKHLOUF, G.M.:
Inhibition of VIP-Stimulated Intestinal Secretion and Cyclic AMP Production by Somatostatin in the Rat
Gastroenterology, 74, 726-730, (1978)

CHEN, M., SMITH, P.H., WOODS, S.C., JOHNSON, D.G., PORTE, D.:
Direkt Inhibitory Effects of Somatostatin on Dog Pancreatic Endocrine Function in Vivo
Diabetes, 23, 356, Abstr. 78, (1974)

CHIDECKEL, E., PALMER, J., KOERKER, D., ENSINCK, J., GOODNER, C.J.:
Somatostatin Blockade of Acute and Chronic Stimuli of the Endocrine Pankreas
Diabetes, 23, 356, Abstr. 77, (1974)

CHIDECKEL, E., PALMER, J., KOERKER, D.J., ENSINCK, J., DAVIDSON, M.B., GOODNER, C.J.:
Somatostatin Blockade of Acute and Chronic Stimuli of the Endocrine Pankreas and the Consequences of this Blockade on Glucose Homeostasis
J. Clin. Invest., 55, 754-762, (1975)

CHRISTENSEN, S.E., HANSEN, AA. P., IVERSEN, J., LUNDBAEK, K., ØRSKOV, H., SEYER-HANSEN, K.:
Somatostatin as a Tool in Studies of Basal Carbohydrate and Lipid Metabolism in Man: Modifications of Glucagon and Insulin Release
Scand. J. clin. Lab. Invest., 34, 321-325, (1974)

CHRISTENSEN, S.E., NERUP, J., HANSEN, AA. P., LUNDBAEK, K.:
Effects of Somatostatin on Basal Levels of Plasma Growth Hormone and Insulin in Acromegalics: Dose-Response Studies and Attempted Total Growth Hormone Suppression
J. Clin. Endocrinol. Metab., 42, 839-845, (1976)

CHRISTENSEN, S.E., HANSEN, AA. P., WEEKE, J., LUNDBAEK, K.:
24-Hour Studies of the Effects of Somatostatin on the Levels of Plasma Growth Hormone, Glucagon, and Glucose in Normal Subjects and Juvenile Diabetics
Diabetes, 27, 300-306, (1978)

COPINSCHI, G., VIRASORO, E., VANHAELST, L., LECLERCQ, R., GOLSTEIN, J., L'HERMITE, M.:
Spezific Inhibition by Somatostatin of Growth Hormone Release after Hypoglycaemia in Normal Man
Clin. Endocrinol. (Oxf.), 3, 411-415, (1974)

COPINSCHI, G., LECLERCQ-MEYER, V., VIRASORO, E., L'HERMITE, M., VANHAELST, L., GOLSTEIN, J., LECLERCQ, R., F'ERY, F., ROBYN, C.:
Pituitary and Extrapituitary Effects of Somatostatin in Normal Man
Horm. Metab. Res., 8, 226-231, (1976)

COY, D.H., COY, E.J., ARIMURA, A., SCHALLY, A.V.:
Solid Phase Synthesis of Growth Hormone-Release Inhibiting Factor
Biochem. Biophys. Res. Commun., 54, 1267, (1973)

CREUTZFELDT, W., LANKISCH, P.G., FÖLSCH, U.R.:
Hemmung der Sekretin- und Cholezystokinin-Pankreozymin-induzierten Saft- und Enzymsekretion des Pankreas und der Gallenblasenkontraktion beim Menschen durch Somatostatin
Dtsch. med. Wschr., 100, 1135-1138, (1975)

CURNOW, R.T., CAREY, R.M., TAYLOR, A., JOHANSON, A., MURAD, F.:
Somatostatin Inhibition of Insulin and Gastrin Hypersecretion in Pancreatic Islet-Cell Carcinoma
New Engl. J. Med., 292, 1385-1386, (1975)

CURRY, D.L., BENNETT, L.L.:
Reversal of Somatostatin Inhibition of Insulin Secretion by Calcium
Biochem. Biophys. Res. Commun., 60, 1015-1019, (1974)

CURRY, D.L., BENNETT, L.L., LI, C.H.:
Direkt Inhibition of Insulin Secretion by Synthetic Somatostatin
Biochem. Biophys. Res. Commun., 58, 885-889, (1974)

DEL GUERCIO, M.J., DI NATALE, B., GARGANTINI, L., GARLASCHI, C., CHIUMELLO, G.: Effect of Somatostatin on Blood Sugar, Plasma Growth Hormone, and Glucagon Levels in Diabetic Children Diabetes, 25, 550-553, (1976)

DE VANE, G.W., SILER, T.M., YEN, S.S.C.: Acute Suppression of Insulin and Glucose Levels by Synthetic Somatostatin in Normal Human Subjects J. Clin. Endocrinol. Metab., 38, 913-915, (1974)

DOCUMENTA GEIGY Wissenschaftliche Tabellen 7. Auflage, (1968)

DOMSCHKE, S., DOMSCHKE, W., RÖSCH, W., KONTUREK, S.J., SPRÜGEL, W., MITZNEGG, P., WÜNSCH, E., DEMLING, L.: Inhibition by Somatostatin of Secretin-Stimulated Pancreatic Secretion in Man: A Study with Pure Pancreatic Juice Scand. J. Gastroent., 12, 59-63, (1977)

DROST, H., BERGER, M., BERCHTOLD, P., WIEGELMANN, W., ZIMMERMANN, H., GRIES, F.A.: Das Verhalten von Plasmaglukagon im Hungerversuch und Somatostatintest bei Inselzelltumoren Med. Welt, 27, 1381-1383, (1976)

DROUIN, J., DE LEAN, A., RAINVILLE, D., LACHANCE, R., LABRIE, F.:
Characteristics of the Interaction Between Thyrotropin-Releasing Hormone and Somatostatin for Thyrotropin and Prolactin Release
Endocrinology, 98, 514-521, (1976)

DUBOIS, M.P.:
Presence of Immunoreactive Somatostatin in Discrete Cells of the Endocrine Pancreas
Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.), 72, 1340-1343, (1975)

DUCKWORTH, W.C., CHIANG, T.M., BEACHEY, F.H., KANG, A.H.:
The Inhibitory Effect of the in Vivo Administration of Somatostatin on Platelet Aggregation
The Endocrine Soc., 57th Annual Meeting, June 18-20, Abstr. 155, (1975)

DUNN, P.J., DONALD, R.A., ESPINER, E.A.:
A Comparison of the Effect of Levodopa and Somatostatin on the Plasma Levels of Growth Hormone, Insulin, Glucagon and Prolactin in Acromegaly
Clin. Endocrinol. (Oxf.), 5, 167-174, (1976)

EFENDIC, S., LUFT, R.:
Studies on the Inhibitory Effect of Somatostatin on Glucose Induced Insulin Release in the Isolated Perfused Rat Pancreas
Acta Endocrinol. (Kbh), 78, 510-515, (1975)

EFENDIC, S., GRILL, V., LUFT, R.:
Inhibition by Somatostatin of Glucose Induced 3':5'-Monophosphate (cyclic AMP) Accumulation and Insulin Release in Isolated Pancreatic Islets of the Rat
F.E.B.S. Lett., 55, 131-133, (1975)

EFENDIC, S., LUFT, R.:
Studies on the Mechanism of Somatostatin Action on Insulin Release in Man
Acta Endocrinol. (Kbh), 78, 516-523, (1975)

EPELBAUM, J., WILLOUGHBY, J.O., BRAZEAU, P., MARTIN, J.B.:
Effects of Brain Lesions and Hypothalamic Deafferentation on Somatostatin Distribution in the Rat Brain
Endocrinology, 101, 1495-1502, (1977)

FUJIMOTO, W.Y., ENSINCK, J.W.:
Somatostatin Inhibition of Insulin and Glucagon Secretion in Rat Islet Culture: Reversal by Ionophore A 23187
Endocrinology, 98, 259-261, (1976)

GERICH, J.E., LORENZI, M., SCHNEIDER, V., KARAM, J.H., RIVIER, J., GUILLEMIN, R., FORSHAM, P.H.:
Effects of Somatostatin on Plasma Glucose and Glucagon Levels in Human Diabetes Mellitus
New Engl. J. Med., 291, 544-547, (1974)

GERICH, J.E., LORENZI, M., SCHNEIDER, V., KWAN, C.W., KARAM, J.H., GUILLEMIN, R., FORSHAM, P.H.:
Inhibition of Pancreatic Glucagon Responses to Arginine by Somatostatin in Normal Man and in Insulin-Dependent Diabetics
Diabetes, 23, 876-880, (1974)

GERICH, J.E., LORENZI, M., BIER, D.M., SCHNEIDER, V., TSALIKIAN, E., KARAM, J.H., FORSHAM, P.H.:
Prevention of Human Diabetic Ketoacidosis by Somatostatin
New Engl. J. Med., 292, 985-989, (1975)

GERICH, J.E., LORENZI, M., HANE, S., GUSTAFSON, G., GUILLEMIN, R., FORSHMAN, P.H.: Evidence for a Physiologic Role of Pancreatic Glucagon in Human Glucose Homeostasis: Studies with Somatostatin
Metabolism, 24, 175-182, (1975)

GERICH, J.E., LOVINGER, R., GRODSKY, G.M.: Inhibition by Somatostatin of Glucagon and Insulin Release from the Perfused Rat Pancreas in Response to Arginine, Isoproterenol and Theophylline: Evidence for a Preferential Effect on Glucagon Secretion
Endocrinology, 96, 749-754, (1975)

GOMEZ-PAN, A., REED, J.D., ALBINUS, M., SHAW, B., HALL, R., BESSER, G.M., COY, D.H., KASTIN, A.J., SCHALLY, A.V.: Direkt Inhibition of Gastric Acid and Pepsin Secretion by Growth Hormone Release-Inhibiting Hormone in Cats
Lancet, I, 888-890, (1975)

GOTTSMANN, M., LANDGRAF, R., LONDONG, W., WERDER, v. K.: Einfluß von Somatostatin auf die orale Glucosetoleranz bei autonomer Mehrsekretion von Wachstumshormon, Prolaktin oder Insulin
Klin. Wschr., 53, 1161-1166, (1975)

GUILLEMIN, R.:
Somatostatin Inhibits the Release of Acetylcholine Induced Electrically in the Myenteric Plexus
Endocrinology, 99, 1653-1654, (1976)

HALL, R., BESSER, G.M., SCHALLY, A.V., COY, D.H., EVERED, D., GOLDIE, D.J., KASTIN, A.J., McNEILLY, A.S., MORTIMER, C.H., PHENEKOS, C., TUNBRIDGE, W.M.G., WEIGHTMAN, D.:
Action of Growth-Hormone-Release Inhibitory Hormone in Healthy Men and in Acromegaly
Lancet, II, 581-584, (1973)

HANSEN, AA. P., ØRSKOV, H., SEYER-HANSEN, K., LUNDBAEK, K.:
Some Actions of Growth Hormone Release Inhibiting Factor
Brit. Med. J., 3, 523-524, (1973)

HANSEN, AA. P., CHRISTENSEN, S.E., LUNDBAEK, K.:
The Effect of Somatostatin on the Rise of Growth Hormone and Glucagon Secretion Induced by Arginine and L-Dopa in Diabetic Patients
Scand. J. clin. Lab. Invest., 35, 205-210, (1975)

HANSSEN, L.E., HANSSEN, K.F., MYREN, J.:
Inhibition of Secretin Release and Pancreatic Bicarbonate Secretion by Somatostatin Infusion in Man
Scand. J. Gastroent., 12, 391-394, (1977)

HAYES, J.R., JOHNSON, D.G., KOERKER, D., EILLIAMS, R.H.:
Inhibition of Gastrin Release by Somatostatin in Vitro
Endocrinology, 96, 1374-1376, (1975)

HÖFFKEN, B., LUCKE, C.:
Effect of Somatostatin on Pituitary Hormone Secretion
Acta Endocrinol. (Kbh), Suppl. 193, Abstr. 70, (1975)

HÖKFELT, T., EFENDIC, S., JOHANSSON, O., ARIMURA, A.:
Immunohistochemical Localization of Somatostatin (Growth Hormone Release-Inhibiting Factor) in the Guinea Pig Brain
Brain Res., 80, 165-169, (1974)

HÖKFELT, T., EFENDIC, S., HELLERSTRÖM, C., JOHANSSON, O., LUFT, R., ARIMURA, A.: Cellular Localization of Somatostatin in Endocrine-like Cells and Neurons of the Rat with Spezial Reference to the A_1-Cells of the Pancreatic Islets and to the Hypothalamus Acta Endocrinol. (Kbh), Supp. 200, (1975)

IVERSEN, J.: Inhibition of Pancreatic Glucagon Release by Somatostatin: In Vitro Scand. J. clin. Lab. Invest., 33, 125-129, (1974)

JOHNSON, D.G., ENSINCK, J.W., KOERKER, D., PALMER, J.,GOODNER, C.J.: Inhibition of Glucagon and Insulin Secretion by Somatostatin in the Rat Pancreas Perfused in Situ Endocrinology, 96, 370-374, (1975)

KATO, Y., CHIHARA, K., OHGO, S., IMURA, H.: Inhibiting Effect of Somatostatin on Growth Hormone Release Induced by Isoprenaline or Chlorpromazine in Rats Endocrinology, 62, 687, (1974)

KATO, Y., CHIHARA, K., OHGO, S., IMURA, H.:
Effects of Hypothalamic Surgery and Somatostatin on Chlorpromazine-Induced Growth Hormone Release in Rats
Endocrinology, 95, 1608-1613, (1974)

KAYASSEH, L., STALDER, G.A., GYR, K., RITTMANN, W.W., GIRARD, J.:
Der Einfluß von Somatostatin auf die mittels Pankreozymin, Sekretin oder Testmahlzeit stimulierte exokrine Pankreassekretion beim Hund
Schweiz. med. Wschr., 15, 541-542, (1977)

KOERKER, D.J., RUCH, W., CHIDECKEL, E., PALMER, J., GOODNER, C.J., ENSINCK, J., GALE, C.C.:
Somatostatin: Hypothalamic Inhibitor of the Endocrine Pancreas
Science, 184, 482-484, (1974)

KOERKER, D.J., RUCH, W., CHIDECKEL, E., PALMER, J., GOODNER, C.J., ENSINCK, J.W., GALE, C.C.:
Somatostatin and Regulation of Glucose Production in Baboon
Fed. Proc., 33, Abstr. 347, (1974)

KOERKER, D.J., HARKER, L.A., GOODNER, C.J.:
Effects of Somatostatin on Hemostasis in Baboons
N. Engl. J. Med., 293, 476-479, (1975)

KOERKER, D.J.:
Somatostatin, Hormone Inhibitor
Zit. in Ricketts, H.T., JAMA, 231,
391-392, (1975)

KONTUREK, S.J., TASLER, J., CIESZKOWSKI, M., COY, D.H., SCHALLY, A.V.:
Effect of Growth Hormone Release-Inhibiting Hormone on Gastric Secretion, Mucosal Blood Flow, and Serum Gastrin
Gastroenterology, 70, 737-741, (1976)

KONTUREK, S.J.:
Somatostatin and the Gastrointestinal Secretions
Scand. J. Gastroent., 11, 1-4, (1976)

KONTUREK, S.J., RADECKI, T., PUCHER, A., COY, D.H., SCHALLY, A.V.:
Effect of Somatostatin on Gastrointestinal Secretions and Peptic Ulcer Production in Cats
Scand. J. Gastroent., 12, 379-383, (1977)

KRONHEIM, S., BERELOWITZ, M., PIMSTONE, B.L.:
The Characterization of Somatostatin-like Immunoreactivity in Human Serum
Diabetes, 27, 523-529, (1978)

KRULICH, L., DHARIWAL, A.P.S., McCANN, S.M.:
Stimulatory and Inhibitory Effects of Purified Hypothalamic Extracts on Growth Hormone Release from Rat Pituitary in Vitro
Endocrinology, 83, 783, (1968)

LANKISCH, P.G., ARNOLD, R., CREUTZFELDT, W.:
Wirkung von Somatostatin auf die betazol-stimulierte Magensekretion und die carbachol-stimulierte Pankreassekretion und Gallenblasenkontraktion des Menschen
Dtsch. med. Wschr., 100, 1797-1800, (1975)

LANKISCH, P.G., KOOP, H., WINCKLER, K., FÖLSCH, U.R., CREUTZFELDT, W.:
Somatostatin Therapy of Acute Experimental Pancreatitis
Gut, 18, 713-716, (1977)

LEBLANC, H., ANDERSON, J.R., SILER, T.M., RIGG, L.A., YEN, S.S.C.:
Characterization of the Biological Activities of Somatostatin in Humans
Am. Endocrine Soc., 56th Meeting, Atlanta, 203, (1974)

LEBLANC, H., ANDERSON, J.R., SIGEL, M.B., YEN, S.S.C.:
Inhibitory Action of Somatostatin on Pancreatic α- and ß-Cell Function
J. Clin. Endocrinol. Metab., 40, 568-572, (1975)

LEBLANC, H., YEN, S.S.C.:
Comparison of Cyclic and Linear Forms of Somatostatin in the Inhibition of Growth Hormone, Insulin and Glucagon Secretion
J. Clin. Endocrinol. Metab., 40, 906-908, (1975)

LILJENQUIST, J.E., MUELLER, G.L., CHERRINGTON, A.D., KELLER, U., CHIASSON, J.-L., PERRY, J.M., LACY, W.W., RABINOWITZ, D.:
Evidence for an Important Role of Glucagon in the Regulation of Hepatic Glucose Production in Normal Man
J. Clin. Invest., 59, 369-374, (1977)

LORENZI, M., KARAM, J.H., FORSHMAN, P.H.:
Somatostatin as a Diagnostic Aid in Insulinoma
Am. Endocrine Soc., 57th Annual Meeting, Abstr. 462, (1975)

LORENZI, M., GERICH, J.E., KARAM, J.H., FORSHAM, P.H.:
Failure of Somatostatin to Inhibit Tolbutamide-Induced Insulin Secretion in Patients with Insulinomas: A Possible Diagnostic Tool
J. Clin. Endocrinol., 40, 1121-1124, (1975)

LOVINGER, R., BORYCZKA, A.T., SHACKELFORD, R., KAPLAN, S.L., GANONG, W.F., GRUMBACH, M.M.:
Effect of Synthetic Somatostatin Release Inhibiting Factor on the Increase in Plasma Growth Hormone Elicited by L-Dopa in the Dog
Endocrinology, 95, 943-946, (1974)

LUCKE, C., HÖFFKEN, B., MITZKAT, H.J., MÜHLEN, A. von zur:
Untersuchungen über die Wirkung von Somatostatin auf die Sekretion von STH, TSH, Prolaktin und Insulin
10. Kongr. Dt. Diabetes-Ges., Abstr. 46 (1975)

LUCKE, C., HÖFFKEN, B., MÜHLEN, A. von zur:
Studies on the Postponed Nocturnal Growth Hormone Secretion Following the Infusion of Somatostatin
Acta Endocrinol., (Kbh), 82, 460-466, (1976)

LUCKE, C., MITZKAT, H.J., MÜHLEN, A. von zur:
Somatostatin
Klin. Wschr., 54, 293-301, (1976)

LUNDBAEK, K., CHRISTENSEN, S.E., HANSEN, AA. P., IVERSEN, J., ØRSKOV, H., SEYER-HANSEN, K.:
Failure of Somatostatin to Correct Manifest Diabetic Ketoacidosis
Lancet, I, 215-218, (1976)

LUYCKX, A.S., LEFEBVRE, P.J.:
Effect of Somatostatin on Metabolic and Hormonal Changes Induced by Nicotinic Acid in Insulin-Dependent Diabetics
Diabetologia, 12, 447-453, (1976)

MARTIN, J.B.:
Inhibitory Effect of Somatostatin (SRIF) on the Release of Growth Hormone (GH) Induced in the Rat by Electrical Stimulation
Endocrinology, 94, 497-502, (1974)

MARTIN, J.B., AUDET, J., SAUNDERS, A.:
Effects of Somatostatin and Hypothalamic Ventromedial Lesions on GH Release Induced by Morphine
Endocrinology, 96, 839-847, (1975)

MATTES, P., RAPTIS, S., HEIL, T., RASCHE, H., SCHECK, R.:
Extended Somatostatin Treatment of a Patient with Bleeding Ulcer
Horm. Metab. Res., 7, 508-511, (1975)

McEVOY, R.C., HEGRE, O.D.:
Morphometric Quantitation of the Pancreatic Insulin-, Glucagon-, and Somatostatin-positive Cell Populations in Normal and Alloxan-diabetic Rats
Diabetes, 26, 1140-1146, (1977)

McINTOSH, N., PICTET, R.L., KAPLAN, S.L., GRUMBACH, M.M.:
The Developmental Pattern of Somatostatin in the Embryonic and Fetal Rat Pancreas
Endocrinology, 101, 825-829, (1977)

MIELKE, C.H., GERICH, J.E., LORENZI, M., TSALIKIAN, E., RODVIEN, R., FORSHAM, P.H.:
The Effect of Somatostatin on Coagulation and Platelet Function in Man
N. Engl. J. Med., 293, 480-483, (1975)

MORTIMER, C.H., BESSER, G.M., GOLDIE, D.J., HOOK, J., McNEILLY, A.S.:
The TSH, FSH and Prolactin Responses to Continuous Infusions of TRH and the Effects of Oestrogen Administration in Normal Males
Clin. Endocrinol., 3, 97, (1974)

MORTIMER, C.H., TUNBRIDGE, W.M.G., CARR, D., YEOMANS, L., LIND, T., COY, D.H., BLOOM, S.R., KASTIN, A., MALLINSON, C.N., BESSER, G.M., SCHALLY, A.V., HALL, R.:
Effects of Growth-Hormone Release-Inhibiting Hormone on Circulating Glucagon, Insulin, and Growth Hormone in Normal, Diabetic, Acromegalic, and Hypopituitary Patients
Lancet, I, 697-701, (1974)

MÜLLER, W.A., FALOONA, G.R., AGUILAR-PARADA, E., UNGER, R.H.:
Abnormal Alpha-Cell Funktion in Diabetes. Response to Carbohydrate and Protein Ingestion
New Engl. J. Med., 283, 109, (1970)

NAKAYAMA, I., TSENG, M., BERNARDIS, L.L.:
Ultrastructural Evidence for Possible Localization of Growth Hormone Inhibitory Factor in Dorsomedial Hypothalamus
Fed. Proc., 32, 265, (1973)

OLIVER, J.R.:
Studies on the Inhibition of Insulin Release, Glycogenolysis and Glyconeogenesis by Somatostatin in the Rat Islet of Langerhans and Isolated Hepatocytes
Biochem. Biophys. Res. Commun., 62, 772-777, (1975)

OLIVER, J.R.:
Inhibition of Calcium Uptake by Somatostatin in Isolated Rat Islets of Langerhans
Endocrinology, 99, 910-913, (1976)

ORCI, L., UNGER, R.H.:
Functional Subdivision of Islets of Langerhans and Possible Role of D Cells
Lancet, II, 1243-1244, (1975)

ORCI, L., MALAISSE-LAGAE, F., RAVAZZOLA, M., ROULLER, D., RENOLD, A.E., PERRELET, A., UNGER, R.:
A Morphological Basis for Intracellular Communication between - and ß-Cells in the Endocrine Pancreas
J. Clin. Inverst., 56, 1066-70, (1975)

PARKER, D.C., ROSSMAN, L.G., SILER, T.M., RIVIER, J., YEN, S.S.C., GUILLEMIN, R.:
Inhibition of the Sleep-Related Peak in Physiologic Human Growth Hormone Release by Somatostatin
J. Clin. Endocrinol. Metab., 38, 496-499, (1974)

PATEL, Y.C., WEIR, G.C., REICHLIN, S.:
Anatomic Distribution of Somatostatin (SRIF) in Brain and Pancreatic Islets as Studied by Radioimmunoassay (RIA)
The Endocrine Soc., 57th Annual Meeting, June 18-20, Abstr. 154, (1975)

PATEL, Y.C., ORCI, L., BANKIER, A., CAMERON, D.P.:
Decreased Pankreatic Somatostatin (SRIF) Concentration in Spontaneously Diabetic Mice
Endocrinology, 99, 1415-1418, (1976)

PEAKE, G.T., WILSON, M., STEINER, A.L., DHARIWAL, A.P.S.:
Effects of a Purified Growth Hormone Releasing Factor on GH Secretion and Pituitary Cyclic Nucleotide Content
Metabolism, 22, 769, (1973)

PELLETIER, G., LABRIE, F., ARIMURA, A., SCHALLY, A.V.:
Electron Microscopie Immunohistochemical Localization of Growth Hormone-Release Inhibiting Hormone (Somatostatin) in the Rat Median Eminence
Am. J. Anat., 140, 445-450, (1974)

PELLETIER, G., LECLERC, R., DUBE, P., LABRIE, F., PUVIANI, R., ARIMURA, A., SCHALLY, A.V.:
Localization of Growth Hormone-Release Inhibiting Hormone (Somatostatin) in the Rat Brain
Am. J. Anat., 142, 397-401, (1975)

PERACCHI, M., RESCHINI, E., CANTALAMESSA, L., GIUSTINA, G., CAVAGNINI, F., PINTO, M., BULGHERONI, P.:
Effect of Somatostatin and Blood Glucose, Plasma Growth Hormone, Insulin, and Free Fatty Acids in Normal Subjects and Acromegalic Patients
Metabolism, 23, 1009-1015, (1974)

PHILLIP, J., DOMSCHKE, S., DOMSCHKE, W., URBACH, H.-J., REISS, M., DEMLING, L.:
Inhibition by Somatostatin of Gastrin Release and Gastric Acid Responses to Meals and to Pentagastrin in Man
Scand. J. Gastroent., 12, 261-265, (1977)

POLAK, J.M., PEARSE, A.G.E., GRIMELIUS, L., BLOOM, S.R., ARIMURA, A.:
Growth Hormone Release-Inhibiting Hormone in Gastrointestinal and Pancreatic D Cells
Lancet, I, 1220-1222, (1975)

POTT, G., WAGNER, H., ZIERDEN, E., JANSEN, H., HILKE, K.H., HENGST, K., GERLACH, U.:
Beeinflussung der intestinalen Resorption durch Somatostatin
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med., 83, 443-446, (1977)

RAITI, S., McLAREN, N.K.:
Advances in Human Growth Hormone Research
Fed. Proc., 33, 1683, (1974)

RAPTIS, S., THUM, C., BERGER, L., SCHRÖDER, K.E., MEISSNER, C., SCHLEGEL, W.:
Inhibition of Gastrin Secretion by Somatostatin
Acta Endocrinol. (Kbh), Suppl. 93, Abstr. 74, (1975)

RAPTIS, S., DOLLINGER, H.C., SCHRÖDER, K.E., BERGER, L., PFEIFFER, E.F.:
Hemmung der durch Glucose und Glibenclamid induzierten Insulinsekretion durch Somatostatin
10. Kongr. Dt. Diabetes-Ges., Abstr. 54, (1975)

RAPTIS, S., DOLLINGER, H.C., ESCOBAR-JIMENEZ, F., PFEIFFER, E.F.:
Einfluß von Depot-Somatostatin auf die Gastrin- und Magensekretion bei Normalpersonen und bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 82, 1006-1009, (1976)

RAPTIS, S., ESCOBAR-JIMENEZ, F., ROSENTHAL, J., DITSCHUNEIT, H.H., PFEIFFER, E.F.: Somatostatin Modulation of Pancreatic Glucagon, Insulin, Glucose and Free Fatty Acids Following Beta-Adrenergic Stimulation
J. Clin. Endocrinol. Metab., 44, 1088-1093, (1977)

RASCHE, H., RAPTIS, S., SCHECK, R., PFEIFFER, E.F.: Coagulation Studies and Platelet Function after Somatostatin Infusion
Klin. Wschr., 54, 977-982, (1976)

REDDING, T.W., COY, E.J.: The Disappearance Distribution, and Excretion of ^{125}J-Labelled Thyrosine-1-Growth Hormone Release-Inhibiting Factor
Proc. 56th Meet. Am. Endocrine Soc., Atlanta, Abstr. 198, (1974)

RIVIER, J., BRAZEAU, P., VALE, W., LING, N., BURGUS, R., GILON, C., YARDLEY, J., GUILLEMIN, R.: Synthese Totale par Phase Solide d'un Tetradecapeptide avant les Propriétés Chimiques et Biologiques de la Somatostatine
CR. Acad. Sci. (Paris), 276, 2737-2740, (1973)

RIVIER, J.E., BRAZEAU, P., VALE, W., LING, N., BURGUS, R., GILON, C., YARDLEY, J., GUILLEMIN, R.:
Somatostatin: Total Solid Phase Synthesis
J. Am. Chem. Soz., 96, 2986-2992, (1974)

ROSENTHAL, J., RAPTIS, S., ESCOBAR-JIMENEZ, F., PFEIFFER, E.F.:
Inhibition of Frusemide-Induced Hyperreninaemia by Growth-Hormone Release-Inhibiting Hormone in Man
Lancet, I, 772-774, (1976)

ROSENTHAL, J., ESCOBAR-JIMENEZ, F., RAPTIS, S.:
Renin und Blutdruck unter beta-adrenerger Stimulation und Somatostatin
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 83, 294-296, (1977)

SACK, J., FISHER, D.A., GRAJWER, L.A., LAM, R.W., WANG, C.C.:
The Response of Newborn Sheep to TRH with and without Somatostatin
Endocrinology, 100, 1533-1538, (1977)

SACKS, H., WALIGORA, K., MATTHEWS, J., PIMSTONE, B.:
Inhibition by Somatostatin of Glucagon-Induced Glucose Release from the Isolated Perfused Rat Liver
Endocrinology, 101, 1751-1759, (1977)

SAKURAI, H., UNGER, R.:
Effects of Somatostatin (SRIF) on Insulin (I) and Glucagon (G) and I/G Ratio in Normal and Diabetic Dogs
Diabetes, 23, 356, Abstr. 79, (1974)

SARANTAKIS, D., McKINLEY, W.A.:
Total Synthesis of Hypothalamic "Somatostatin"
Biochem. Biophys. Res. Commun., 45, 234-238, (1973)

SCHALLY, A.V., ARIMURA, A., KASTIN, A.J.:
Hypothalamic Regulatory Hormones
Science, 179, 341-349, (1973)

SCHALLY, A.V., DUPONT, A., ARIMURA, A., REDDING, T.W., LINTHICUM, G.L.:
Isolation of Porcine GH-Release Inhibiting Hormone (GH-RIH): the Existence of 3 Forms of GH-RIH
Fed. Proc., 34, 584, (1975)

SCHATZ, H., SAKO, Y., SIERADZKI, J., PFEIFFER, E.F.:
Untersuchungen zum Hemmechanismus von Somatostatin auf die Insulinsekretion
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 82, 1926-1928, (1976)

SCHECK, R., RAPTIS, S., RASCHE, H., ESCOBAR-JIMENEZ, F.:
The Effect of Somatostatin on Platelets: In Vivo and in Vitro Studies
Diabetes Metab., 3, 219-222, (1977)

SCHOFIELD, J.G., MIRA, F., ORCI, L.:
Somatostatin and Growth Hormone Secretion in Vitro: A Biochemical and Morphological Study
Diabetologia, 10, 385, (1974)

SCHRUMPF, E., VATN, M.H., HANSSEN, K.F. SEMB, L.S., MYREN, J.:
Somatostatin Inhibits Insulin-Stimulated Gastrin Release and Gastric Secretion of Acid, Pepsin, and Intrinsic Factor (IF) in Duodenal Ulcer Patients
Scand. J. Gastroent., 11, 517-520, (1976)

SHERWIN, R.S., WAHREN, J., FELIG, P.:
Evanescent Effects of Hypo- and Hyperglucagonemia on Blood Glucose Homeostasis
Metabolism, 25, 1381-1383, (1976)

SHERWIN, R.S., TAMBORLANE, W. V., HENDLER, R., SACC'A, L., DE FRONZO, R.A., FELIG, P.: Influence of Glucagon Replacement on the Hyperglycemic and Hyperketonemic Response to Prolonged Somatostatin Infusion in Normal Man J. Clin. Endocrinol. Metab., 45, 1104-1107, (1977)

SHERWIN, R.S., HENDLER, R., DE FRONZO, R., WAHREN, J., FELIG, P.: Glucose Homeostasis During Prolonged Suppression of Glucagon and Insulin Secretion by Somatostatin Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74, 348-352, (1977)

SILER, T.M., VANDENBERG, G., YEN, S.S.C., BRAZEAU, P., VALE, W., GUILLEMIN, R.: Inhibition of Growth Hormone Release in Humans by Somatostatin J. Clin. Endocrinol. Metab., 37, 632-634, (1973)

SILER, T.M., YEN, S.S.C., VALE, W., GUILLEMIN, R.: Inhibition by Somatostatin on the Release of TSH Induced in Man by Thyrotropin Releasing Factor J. Clin. Endocrinol. Metab., 38, 742, (1974)

SMITH, P.H., WOODS, S.C., PORTE, D.:
Phentolamine Blocks the Somatostatin-Mediated Inhibition of Insulin Secretion
Endocrinology, 98, 1073-1076, (1976)

STACHURA, M.E.:
Influence of Synthetic Somatostatin upon Growth Hormone Release from Perifused Rat Pituitaries
Endocrinology, 99, 678-683, (1976)

STADAAS, J.O., SCHRUMPF, E., HANSSEN, K.F.:
Somatostatin Inhibits Gastric Motility in Response to Distention
Scand. J. Gastroent., 13, 145-148, (1978)

SZABO, M., FROHMAN, L.A.:
Effects of Porcine Stalk Median Eminence and Prostaglandin E_2 on Rat Growth Hormone Secretion in Vivo and Their Inhibition by Somatostatin
Endocrinology, 96, 955-961, (1975)

TAMBORLANE, W.V., SHERWIN, R.S., HENDLER, R., FELIG, P.:
Metabolic Effects of Somatostatin in Maturity-onset Diabetes
New Engl. J. Med., 297, 181-183, (1977)

TAMBORLANE, W.V., SHERWIN, R.S., HENDLER, R., FELIG, P.:
Biphasic Effect of Somatostatin on Oral Glucose Tolerance in Maturity-onset Diabetes
Metabolism, 27, 849-853, (1978)

THUM, C., MEISSNER, C., BEISCHER, W., SCHRÖDER, K.E., PFEIFFER, E.F.:
Juvenile Diabetes, Somatostatin and Insulin Requirement
Acta Endocrinol. (Kbh), Suppl. 193, Abstr. 69, (1975)

TYRRELL, J.B., LORENZI, M., GERICH, J.E., FORSHAM, P.H.:
Inhibition by Somatostatin of ACTH Secretion in Nelsen's Syndrome
J. Clin. Endocrinol. Metab., 40, 1125-1127, (1975)

VALE, W., BRAZEAU, P., RIVIER, J., GRANT, G., BURGUS, R., GUILLEMIN, R.:
Inhibitory Hypophysiotropic Activities of Hypothalamic Somatostatin
Fed. Proc., 32, Abstr. 2, (1973)

VALE, W., RIVIER, C., BRAZEAU, P., GUILLEMIN, R.:
Effects of Somatostatin on the Secretion of Thyrotropin and Prolactin
Endocrinology, 95, 968-977, (1974)

VATN, M.H., SCHRUMPF, E., HANSSEN, K.F., MYREN, J.:
The Effect of Somatostatin on Pentagastrin-stimulated Gastric Secretion and on Plasma Gastrin in Man
Scand. J. Gastroent., 12, 833-839, (1977)

WAGNER, H., ZIERDEN, E., BAUMEISTER, G., WÜST, G., HAUSS, W.H.:
Hemmung der Endotoxin-, Hyperthermie- sowie Arginin-induzierten Wachstumshormonsekretion durch Somatostatin bei Normalpersonen und insulinpflichtigen Diabetikern
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 81, 1523-1528, (1975)

WAGNER, H., ZIERDEN, E., HAUSS, W.H.:
Effects of Synthetic Somatostatin on Endotoxin-Induced Changes of Growth Hormone, Cortisol and Insulin in Plasma, Blood Sugar and Blood Leukocytes in Man
Klin. Wochenschr., 53, 539-541, (1975)

WAHREN, J., FELIG, P.:
Influence of Somatostatin on Carbohydrate Disposal and Absorption in Diabetes Mellitus
Lancet, II, 1213-1216, (1976)

WAHREN, J., EFENDIC, S., LUFT, R., HAGENFELDT, L., BJOERKMAN, O., FELIG, P.:
Influence of Somatostatin on Splanchnic Glucose Metabolism in Postabsorptive and 60-Hour Fasted Humans
J. Clin. Invest., 59, 299-307, (1977)

WALDHAEUSL, W.K., BRATUSCH-MARRAIN, P., DUDCZAK, R., DEUTSCH, E.:
The Diabetogenic Action of Somatostatin in Healthy Subjects and in Maturity-onset Diabetics
J. Clin. Endocrinol. Metab., 44, 876-883, (1977)

WALKER, P., DUSSAULT, J.H., ALVARADO-URBINA, G., DUPONT, A.:
The Development of the Hypothalamo-Pituitary Axis in the Neonatal Rat: Hypothalamic Somatostatin and Pituitary and Serum Growth Hormone Concentrations
Endocrinology, 101, 782-787, (1977)

WARD, F.R., LEBLANC, H., YEN, S.S.C.:
The Inhibitory Effect of Somatostatin on Growth Hormone, Insulin and Glucagon Secretion in Diabetes Mellitus
J. Clin. Endocrinol. Metab., 41, 527-532, (1975)

WEEKE, J., HANSEN, AA.P., LUNDBAEK, K.:
The Inhibition by Somatostatin of the Thyrotropin Response to Thyrotropin-Releasing Hormone in Normal Subjects
Scand. J. clin. Lab. Invest., 33, 101-103, (1974)

WEIR, G.C., KNOWLTON, S.D., MARTIN, D.B.:
Somatostatin Inhibition of Epinephrine-Induced Glucagon Secretion
Endocrinology, 95, 1744-1746, (1974)

WERDER, K.v.:
Wachstumshormone und Prolaktinsekretion des Menschen
Physiologie und Pathophysiologie
Urban und Schwarzenberg,
München-Berlin-Wien, (1975)

WIEGELMANN, W., SOLBACH, H.G., KLEY, H.K., RUDORFF, K.H., HERRMANN, J., ZIMMERMANN, H., KRÜSKEMPER, H.L.:
Die Wirkung von synthetischem Somatostatin bei männlichen Normalpersonen und Akromegalen
Dtsch. med. Wschr., 100, 331-334, (1975)

WOLLHEIM, C.B., BLONDEL, B., RENOLD, A.E., SHARP, G.W.G.:
Somatostatin Inhibition of Pancreatic Glucagon Release from Monolayer Cultures and Interaction with Calcium
Endocrinology, 101, 911-919, (1977)

YAMASHIRO, D., LI., C.H.:
Synthesis of a Peptide with Full Somatostatin Activity
Biochem. Biophys. Res. Commun., 54, 882, (1973)

YEN, S.S.C., SILER, T.M., DE VANE, G.W.:
Effect of Somatostatin in Patients with Acromegaly
Suppression of Growth Hormone, Prolactin, Insulin and Glucose Levels
New Engl. J. Med., 290, 935-938, (1974)

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. H. Gerdes danke ich für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Endokrinologischen Labor, für seine Unterstützung und für die Übernahme des Referates.

Herrn Privatdozent Dr. med. K.-P. Littmann danke ich für die Überlassung des Themas, die bereitwillige Hilfe, den Rat bei der Durchführung der Arbeit und für die Übernahme des Correferates.

Ich danke Herrn Dr. med. W. Spuck und Herrn Privatdozent Dr. med. J. Zehner für die Hilfe bei der Bestimmung der Insulin- und STH-Spiegel.

Weiterhin möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Photomeister W. Dietz für die von ihm gemachten Photographien bedanken.

Zum Schluß möchte ich mich noch besonders bei Herrn A. Wallat für die von ihm ausgeführten Zeichnungen bedanken.

LEBENSLAUF

Am 24. Mai 1946 wurde ich als Sohn des Gärtners Walter Heywinkel und seiner Ehefrau Irma Heywinkel, geb. Korte, in Bielefeld geboren.

Von 1953 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in Bielefeld. Danach absolvierte ich eine Maschinenschlosser-Lehre. Diese Ausbildung endete 1964 mit bestandener Facharbeiterprüfung. Anschließend begann ich eine Lehre als Industriekaufmann. Diese Lehre endete 1966 mit bestandener Kaufmannsgehilfenprüfung. In der Zeit von 1964 bis 1967 besuchte ich in Bielefeld die Berufsaufbauschule für das Metallgewebe (zweieinhalbjähriger Abendunterricht, 1/2-jähriger Tagesunterricht). 1967 endete diese Ausbildung mit bestandener Fachschulreifeprüfung. Von 1967 bis 1969 war ich als Soldat bei der Bundeswehr. Anschließend besuchte ich 2 1/2 Jahre das Westfalen-Kolleg (Institut zur Erlangung der Hochschulreife) in Bielefeld. Der Besuch des Westfalen-Kollegs endete 1971 mit bestandenem Abitur. Seit dem Wintersemester 1971/72 studierte ich Human-Medizin an der Philipps-Universität in Marburg. Das Studium endete 1978 mit bestandenem Staatsexamen und erteilter Approbation.
Seit dem 01. Juni 1978 arbeite ich als wissenschaftlicher Assistent am Pathologischen Institut der Philipps-Universität in Marburg.

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg
die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aziz, Baltzer, Bode, Börngen, Braasch, Buchholz, Castenholz, Daume, Dauner, Dennhardt, Dieterich, Dittrich, Dimroth, Dombrowski, Drews, Egbrink, Eißner, Eschenbach, Exner, Friederich, Fruhstorfer, Ganz, Gerdes, Goebel, Golenhofen, Graul, Grundner, Haberich, Habermehl, Hamelmann, Hardwig, Havemann, Heene, Hensel, Hess, Hildebrandt, Hilgermann, Hort, Ihm, Joseph, Kalbfleisch, Kaffarnik, Karlson, Kessler, Klaus, Kleine, Kleinsasser, Knauff, Koecke, Koransky, v. Kraft, Kuni, Lange, Latta, Lauer, Lennartz, Lehmann, Lorenz, Ludwig, Lütcke, Mannheim, Maroske, Martini, Massarat, Neurath, Nier, Oepen, Perst, Petry, Pohlen, Popp, Portig, Pots, Priebe, Richter, Riecken, Rodeck, Rohde, Rohen, Rupec, Schachtschabel, Schaumlöffel, Schiff, Schmid, Schmitz-Moormann, Schneider, Seifart, Sekeris, Siegert, Slenczka, Spalke, Thoenes, Troidl, Uhlarik, Welge-Lüssen, Wendt, Wesemann, Wiegandt, Willenbockel.

GAHMIG DRUCK GIESSEN · 63 Gießen-Wieseck · Kiesweg 12 · Tel. (06 41) 5 22 01

Gahmig-Druck 63 Gießen